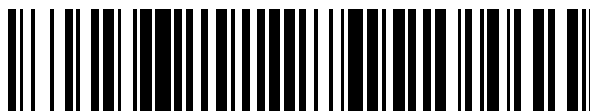


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 100**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**C07D 487/08** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007 E 07798915 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2037922**

54 Título: **Inhibidores de prolil hidroxilasa**

30 Prioridad:

**23.06.2006 US 805602 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.04.2014**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centreville  
Road, Suite 400  
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**DUFFY, KEVIN J.;  
FITCH, DUKE M.;  
JIN, JIAN;  
LIU, RONGGANG;  
SHAW, ANTONY N. y  
WIGGALL, KENNETH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 453 100 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de prolil hidroxilasa.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de glicina sustituidos en N heteroaromáticos que son inhibidores de las HIF prolil hidroxilasas y, por lo tanto, tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades que se benefician de la inhibición de esta enzima, siendo la anemia un ejemplo.

**Antecedentes de la invención**

10 Se produce anemia cuando hay una reducción o anomalía en los glóbulos rojos que conduce a la existencia de niveles reducidos de oxígeno en la sangre. A menudo se produce anemia en pacientes con cáncer, en particular en los que reciben quimioterapia. También puede apreciarse anemia con frecuencia en la población de edad avanzada, en pacientes con enfermedad renal y en una gran diversidad de afecciones asociadas con enfermedades crónicas.

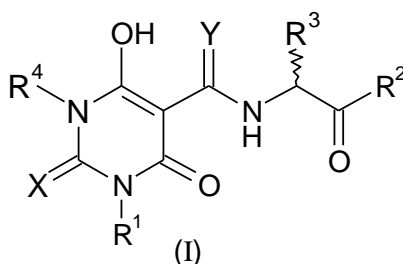
Con frecuencia, la causa de la anemia es una reducción de la producción de eritropoyetina (Epo) que impide la eritropoyesis (maduración de los glóbulos rojos). La producción de Epo puede aumentarse por medio de la inhibición de prolil hidroxilasas que regulan el factor inducible por hipoxia (HIF).

15 Una estrategia para aumentar la producción de eritropoyetina (Epo) es estabilizar y de esta manera aumentar la actividad transcripcional del HIF. Las subunidades HIF-alfa (HIF-1alfa, HIF-2alfa y HIF-3alfa) se degradan rápidamente por los proteosomas en condiciones normóxicas tras la hidroxilación de restos de prolina por prolil hidroxilasas (EGLN1, 2, 3). La hidroxilación de prolina permite la interacción con la proteína de von Hippel Lindau (VHL), un componente de una ubiquitina-ligasa E3. Esto conduce a la ubiquitinación de HIF-alfa y su posterior degradación. En  
20 condiciones hipóxicas, la actividad inhibitoria de las prolil hidroxilasas está reprimida, por lo que las subunidades HIF-alfa están estabilizadas y se transcriben genes que responden a HIF, incluyendo Epo. De esta manera, la inhibición de prolil hidroxilasas produce un aumento de los niveles de HIF-alfa y, por lo tanto, un aumento de la producción de Epo.

25 Los compuestos de la presente invención proporcionan un medio para inhibir estas hidroxilasas, aumentando la producción de Epo y tratando de esta manera la anemia. La isquemia, infarto de miocardio, ictus, y citoprotección también pueden beneficiarse de la administración de estos compuestos.

**Sumario de la invención**

En primer lugar, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



30

en la que:

35  $R^1$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $-NR^5R^6$ , alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , cicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , arilo, aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo y heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ;

$R^2$  es  $-NR^7R^8$  o  $-OR^9$ ;

$R^3$  es H o alquilo $C_1-C_4$ ;

40 en la que  $R^5$  y  $R^6$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , cicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , arilo, aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo, heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ,  $-C(O)$ alquil $C_1-C_4$ ,  $-C(O)$ cicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-C(O)$ heterocicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-C(O)$ aril,  $-C(O)$ heteroaril y  $-S(O)_2$ alquil $C_1-C_4$ , o, cuando  $R^5$  y  $R^6$  están unidos al mismo nitrógeno,  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos for-

man un anillo saturado de 5 o 6 o 7 miembros que opcionalmente contienen otro heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre,

$R^7$  y  $R^8$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , arilo y heteroarilo, y

- 5  $R^9$  es H o un catión, o alquilo $C_1-C_{10}$  que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo $C_3-C_6$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

X es O o S; e

Y es O o S;

- 10 en la que cualquier carbono o heteroátomo de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  está sin sustituir o, si es posible, está sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo $C_1-C_6$ , haloalquilo $C_1-C_6$ , halógeno,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^5R^6$ , oxo, ciano, nitro,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)SO_2R^{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_6$ , heterocicloalquilo $C_3-C_6$ , arilo, alquil $C_1-C_6$ -arilo, heteroarilo y alquil $C_1-C_6$ -heteroarilo, en los que  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido más arriba y  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ ,  $-C(O)$ alquil $C_1-C_4$ ,  $-C(O)$ aril,  $-C(O)$ heteroaril,  $-C(O)$ cicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-C(O)$ heterocicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_2$ alquil $C_1-C_4$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , arilo $C_6-C_{14}$ , aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo y heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ;

- 20 y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en terapia de mamíferos, incluyendo terapia de seres humanos, por ejemplo para tratar la anemia. Un ejemplo de este enfoque terapéutico es el de un procedimiento para tratar la anemia que se logra aumentando la producción de eritropoyetina (Epo) mediante la inhibición de HIF proil hidroxilasas que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, a un paciente que lo necesita, puro o mezclado con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para aumentar la producción de Epo.

- 25

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30

En un cuarto aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la inhibición de HIF proil hidroxilasas, tal como una anemia, que puede tratarse mediante la inhibición de HIF proil hidroxilasas.

- 35 También se describen procedimientos para co-administrar los compuestos de la presente invención de fórmula (I) con ingredientes activos adicionales.

### **Descripción detallada de la invención**

Para evitar dudas, a menos que se indique en contra, el término "sustituido" significa sustituido por uno o más grupos definidos. En caso de que los grupos puedan seleccionarse entre varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

- 40

El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre varios sustituyentes posibles, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la terminología "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, cuando se compara con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado la mejora del tratamiento, curación, prevención, o mejoramiento de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

- 45

- 50 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, como por ejemplo, como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo $C_1-C_4$ " y "alquilo  $C_1-C_{10}$ " se refieren a un grupo alquilo que tiene por lo menos 1 y hasta 4 o 10 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de tales grupos alquilo de cadena lineal o ramificada útiles

en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo, y análogos ramificados de los últimos 5 alcanos normales.

5 Cuando se usa el término "alquenilo" (o "alquenileno"), se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

Cuando se usa el término "alquinilo" (o "alquinileno"), se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo (o etinileno) y propinilo (o propinileno).

10 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes. Haloalquilo incluye trifluorometilo.

15 Cuando se usa el término "cicloalquilo", se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, saturado, no aromático, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "cicloalquilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub></sub>" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub></sub>" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un anillo carboxílico, monocíclico, no aromático, que tiene el número especificado de átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. El término "cicloalquenilo" incluye a modo de ejemplo ciclopentenilo y ciclohexenilo.

20 Cuando se usa el término "heterocicloalquilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub></sub>", significa un anillo heterocíclico, no aromático, que contiene el número especificado de átomos en el anillo, que está saturado o que tiene uno o más grados de insaturación, y que contiene una o más sustituciones de heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Dicho anillo puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillo(s) "heterocíclico(s)" o anillo(s) cicloalquilo. Ejemplos de restos "heterocíclicos" incluyen, pero sin limitación, aziridina, tiirano, oxirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, 2,4-piperazinadiona, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno y similares.

El término "arilo" se refiere a grupos no condensados o condensados, monocíclicos y policarbocíclicos, opcionalmente sustituidos, que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático conforme con la Regla de Hückel. Son ejemplos de grupos arilo fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo y similares.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, aromático, opcionalmente sustituido, o a un sistema de anillos condensados, policarbocíclicos, que tiene al menos un anillo conforme con la Regla de Hückel, que tiene el número especificado de átomos en el anillo, y en el que dicho anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S. Ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, e indazolilo.

El término "opcionalmente" significa que el suceso o sucesos descritos posteriormente pueden producirse o no producirse, e incluye tanto un suceso o sucesos que se producen como sucesos que no se producen.

40 El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente, el disolvente usado es agua.

45 En la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *en situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto o bien se puede hacer reaccionar separadamente el compuesto purificado, en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

50 Mediante el término "coadministrar" y sus derivados, como se usa en la presente memoria, se quiere indicar la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial por separado de un compuesto inhibidor de prolil hidroxilasa, como se describió en este documento, y otro u otros ingredientes activos, que se conoce que son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema hematopoyético, en particular anemias, incluyendo EPO o sus derivados. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento para enfermedades del sistema hematopoyético, particularmente anemias o cualquier compuesto que se sabe que es útil cuando se utiliza en combinación con un compuesto inhibi-

dor de prolil hidroxilasa. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido, lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; aminas orgánicas primarias, secundarias, y terciarias, farmacéuticamente aceptables, que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxi-alquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etiléndiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

- 10 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico, y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y representativas, incluyen el hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato. Lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metansulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftalen-2-sulfonato.

Los compuestos de fórmula (I) que son de particular interés incluyen aquellos en los que:

- 25 X es O;  
Y es O;
- $R^1$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquinilo $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , cicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , arilo, aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo y heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ;
- 30  $R^2$  es  $-NR^7R^8$  o  $-OR^9$ ;  
 $R^3$  es H o alquilo $C_1-C_4$ ;
- en la que  $R^7$  y  $R^8$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquinilo $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , arilo y heteroarilo, y
- 35  $R^9$  es H o un catión, o alquilo $C_1-C_{10}$  que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo $C_3-C_6$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;
- en la que cualquier carbono o heteroátomo de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  está sin sustituir o, si es posible, está sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo $C_1-C_6$ , haloalquilo $C_1-C_6$ , halógeno,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^5R^6$ , oxo, ciano, nitro,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)SO_2R^{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquinilo $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_6$ , heterocicloalquilo $C_3-C_6$ , arilo, alquil $C_1-C_6$ -arilo, heteroarilo y alquil $C_1-C_6$ -heteroarilo, en los que  $R^5$ , y  $R^6$  son como se han definido más arriba y  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquinilo $C_2-C_{10}$ ,  $-C(O)alquilC_1-C_4$ ,  $-C(O)aril$ ,  $-C(O)heteroaril$ ,  $-C(O)cicloalquilC_3-C_6$ ,  $-C(O)heterocicloalquilC_3-C_6$ ,  $-S(O)_2alquilC_1-C_4$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , arilo $C_6-C_{14}$ , aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo y heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ;
- 40  
45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) que son de adicional interés son aquellos en los que:

- 50 X es O;  
Y es O;
- $R^1$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquinilo $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , cicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ , cicloal-

quenilC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es -OR<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> es H o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 R<sup>9</sup> es H o un catión, o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está sin sustituir o está sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

10 en la que cualquier carbono o heteroátomo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup> está sin sustituir o, si es posible, está sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, heteroarilo y alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, en los que R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido más arriba y R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)aril, -C(O)heteroaril, -C(O)cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ariloC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De interés adicional son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que:

20 X es O;

Y es O;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es -OR<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>9</sup> es H o un catión;

30 en la que cualquier carbono o heteroátomo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, está sin sustituir o, si es posible, está sustituido con uno o más sustituyentes, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes, convenientemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, heteroarilo y alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, en los que R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido más arriba y R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)aril, -C(O)heteroaril, -C(O)cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ariloC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los compuestos específicos que se ejemplifican en la presente memoria y que son útiles en la presente invención son:

N-{{1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

N-{{1-{{2,4-bis(metiloxi)fenil}metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

N-{{1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

45 N-{{6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-{{3-(trifluorometil)fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

N-{{6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

N-{{6-hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

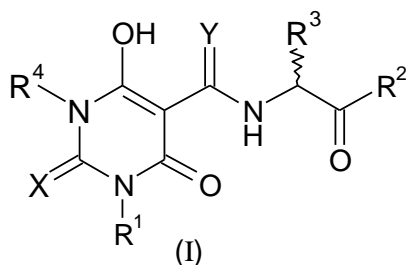
- N*-[(1-(1,1-dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 5 *N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-[(3-Cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 10 *N*-[[1-[(2,6-Diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 15 *N*-[[1-Etil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Butil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 20 *N*-[[1-ciclohexil-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis(1-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[(2-Bromofenil)metil]-1-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-(2,6-Diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 25 *N*-[[1-(2,4-diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-(2-Bromofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-(2-Bifenilil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 30 *N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[3-(4-morfolinil)propil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-[(2-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 35 *N*-[[3-[(2-clorofenil)metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[[5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-[(2,4-dimetilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

- N*-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[[4-(1-metiletil)fenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- 5 *N*-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-3-(2-ciclohexiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(3-[[3,5-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[[4-metilfenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- 10 *N*-[[3-(4-Bifenilmetil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[(3-[[4-(1,3-Benzoxazol-2-il)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-((3-[2-(4-Bifenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1,3-Bis[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- 15 *N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(4-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-3-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- 20 *N*-[(3-Cicloheptil-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-((1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-il]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(3-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- 25 *N*-[(3-Ciclohexil-1-ciclopropil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1-Ciclobutil-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(3-Ciclohexil-1-ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis[[2-(metiloxi)fenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 30 *N*-((1,3-Bis[[2-clorofenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[(1,3-Dihexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-3-hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- 35 *N*-[(1,3-Dicicloheptil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1,3-Diciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[(1-Ciclohexil-3-(2,3-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;

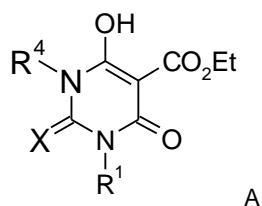


- Ácido 4-[5-{{(carboximetil)amino}carbonil}-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico;
- N-{{1-Ciclohexil-3-(4-etilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- 5 Ácido *cis*-4-[3-ciclohexil-5-{{2-(etiloxi)-2-oxoetil}amino}carbonil]-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico;
- N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(1-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- Ácido 3-[5-{{(carboximetil)amino}carbonil}-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico;
- N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- 10 N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-{2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-Ciclohexil-3-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-Ciclohexil-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-[2-(4-Cianofenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- 15 N-{{3-[2-(1-Benzofuran-2-il)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-Ciclohexil-6-hidroxi-1-(1-naftalenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-Ciclohexil-1-(4,4-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-Ciclohexil-3-[(2,3-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonotioil}glicinato de etilo;
- 20 N-{{1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonotioil}glicina;
- Ácido 6-[5-{{(carboximetil)amino}carbonil}-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]hexanoico;
- Ácido 6-[5-{{(carboximetil)amino}carbonotioil}-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]hexanoico;
- N-{{1-Ciclohexil-3-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- 25 N-{{3-Ciclohexil-6-hidroxi-1-[*trans*-4-(metiloxi)ciclohexil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-[1,1'-Bi(ciclohexil)-4-il]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,3-bis(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-(2-Ciclopropiletíl)-6-hidroxi-1-[3-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- 30 N-{{1-Ciclohexil-3-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-(2-Ciclopropiletíl)-6-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-(2-Ciclopropiletíl)-6-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{3-(2-Ciclopropiletíl)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1,3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- 35 N-{{6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1,3-Dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;
- N-{{1,3-Bis(2-ciclopropiletíl)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

- N*-{[6-Hidroxi-1,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- 5 *N*-{[3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-(2-Ciclopropiletil)-1-[4-(2-furanil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- 10 *N*-{[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1-(1-Acetil-3-piperidinil)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1-Ciclohexil-3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- 15 *N*-{[3-[[2-Bromofenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1-Ciclohexil-3-[[2,6-diclorofenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-[[2-Bromo-5-(metiloxi)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-[[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[3-[[2-Bromo-5-fluorofenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- 20 *N*-{[3-[[2-Bromo-4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[[2-metilfenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1-Ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina;
- N*-{[1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina.
- 25 Los procedimientos para preparar el compuesto de fórmula (I) también están dentro del ámbito de la presente invención. Como ilustración, se muestra un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

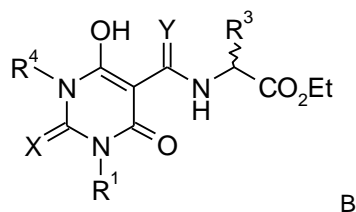


- en la que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido más arriba para la fórmula (I), comprendiendo
- 30 el procedimiento, tratar un compuesto de fórmula A:



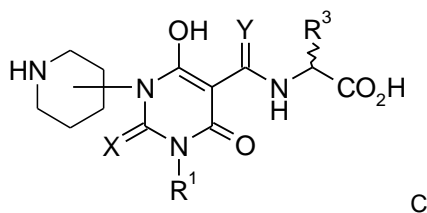
5 en la que  $R^1$  y  $R^4$  son los mismos que para los grupos en la fórmula (I), con glicina y una base apropiada, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, en un disolvente apropiado, tal como etanol, bajo condiciones térmicas convencionales o por irradiación de microondas, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $Y$  es  $O$ ,  $R^2$  es  $-OH$ , y  $R^3$  es  $H$ ;

o un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $X$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son iguales a como se han definido más arriba para la fórmula (I), comprendiendo, el procedimiento, tratar un compuesto de fórmula B:



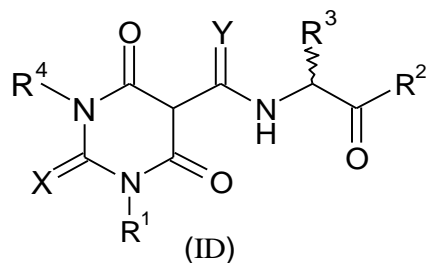
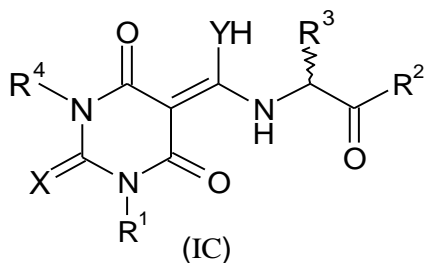
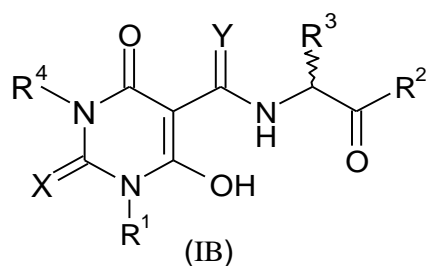
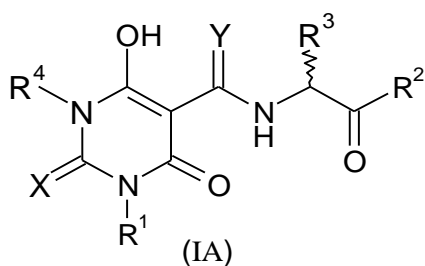
10 en la que  $X$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los mismos que para los grupos en la fórmula (I), con un álcali tal como hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, tal como etanol acuoso, a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  es  $-OH$ ;

o un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $X$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  son iguales a como se han definido más arriba para la fórmula (I) y  $R^4$  es piperidinilo, comprendiendo, el procedimiento, tratar un compuesto de fórmula C:



15 en la que  $X$ ,  $Y$ ,  $R^1$ , y  $R^3$  son los mismos que para los grupos en la fórmula (I), con un agente acilante tal como anhídrido acético, en un disolvente apropiado, tal como ácido acético, a una temperatura adecuada tal como  $130^\circ C$ , para formar un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  es  $-OH$ , y  $R^4$  es acilpiperidinilo;

20 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautoméricas tales como:



5 Todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo sus mezclas, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la invención. En general, a los compuestos ejemplificados en la presente memoria se les han asignado nombres basados en la estructura del tautómero de fórmula (IA). Se debe entender que cualquier referencia a los compuestos nombrados de la presente invención pretende abarcar todos los tautómeros de los compuestos nombrados y cualquiera de las mezclas de tautómeros de los compuestos nombrados.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, opcionalmente pueden solvatarse, por ejemplo como el hidrato. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

15 Ciertos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden existir de otra manera en forma de dos enantiómeros. Los compuestos que se reivindican a continuación incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), o que se reivindican a continuación, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos reivindicados como mezclas con isómeros de los mismos en las que se invierten uno o más centros quirales.

20 Cuando existen diferentes formas isómeras, éstas pueden separarse o resolverse entre sí por procedimientos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por procedimientos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

25 Aunque es posible que, para el uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como las sales, solvatos y similares, pueda administrarse como una preparación pura, es decir sin un vehículo adicional, la práctica más habitual es presentar el ingrediente activo preparado con un vehículo o diluyente. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y similares, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos, etc., son como se han descrito anteriormente. El/los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sales, solvatos etc., con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), que pueden prepararse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pero, en algunos casos, pueden administrarse por vía oral o parenteral y después de ello metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "profármacos". Además, determinados compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados y profármacos protegidos de los compuestos de la invención están comprendidos dentro del alcance de la invención. Se apreciará además por los exper-

- tos en la técnica, que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" se pueden poner sobre funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de la invención. Los profármacos preferidos para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales y cetales.
- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se trate, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.
- 10 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo llevando a asociación un compuesto de fórmula (I) con el/los vehículo(s) o excipiente(s).
- 15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- 20 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas formadas de gelatina. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico o polietilenglicol sólido antes de la operación de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.
- 25 Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aplastando la mezcla, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para obtener comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, un agente para retardar la disolución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse por matrices para formar comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes unidades de dosificación.
- 30 Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulgentes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, y polioxietilén-éteres de sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta o bien edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- 35 Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo revistiendo el material en forma de partículas con polímeros, ceras o similares, o bien incluyéndolo en los mismos.
- 40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.
- 45
- 50
- 55

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del paciente para el que están destinadas; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosas, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar 10 soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas, a partir de polvos, gránulos y comprimidos esterilizados.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

15 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del destinatario, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente estará a discreción del médico que receta la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la anemia generalmente estará en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día, convenientemente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad diaria real convenientemente será de 7 a 700 mg y esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día o en varias subdosis (por 20 ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se considera que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de los demás trastornos mencionados anteriormente.

## 25 Definiciones

CDI – carbonil di-imidazol

DBU -1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DIAD – azodicarboxilato de diisopropilo

DMA - *N,N*-dimetilacetamida

30 DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

HPLC – cromatografía líquida de alta presión

CL/EM – cromatografía líquida/espectrometría de masas

RMN – resonancia magnética nuclear

35 ta – temperatura ambiente

TFA – ácido trifluoroacético

THF - tetrahidrofurano

## Antecedentes Químicos:

40 Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado indicado previamente a menos que se indique otra cosa. A continuación se muestran los procedimientos sintéticos ilustrativos generales y en los ejemplos se dan los compuestos específicos de la invención tal como se han preparado.

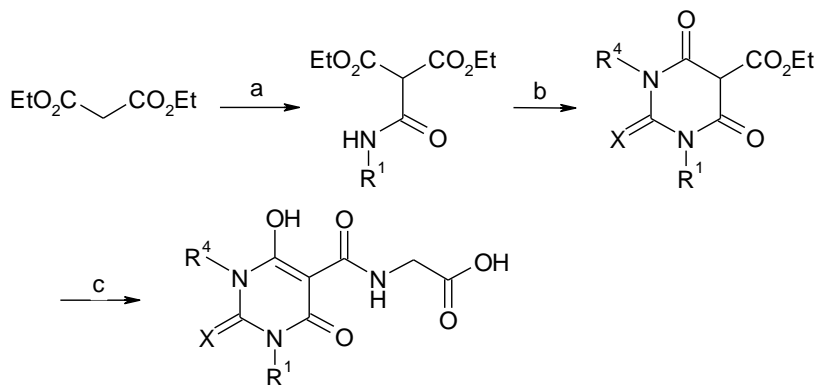
45 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se indica en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En todos los esquemas que se describen a continuación, se conoce bien que se emplean cuando es necesario grupos protectores para grupos sensibles o reactivos de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos convencionales de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son evidentes para los especialistas en la técnica. La selección de procedimientos, así 50 como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán coherentes con la preparación de los compues-

tos de fórmula (I). Los especialistas en la técnica reconocerán la existencia de un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye los dos estereoisómeros posibles y no sólo incluye compuestos racémicos sino también enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida, puede realizarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

5

**Procedimientos de preparación ilustrados**

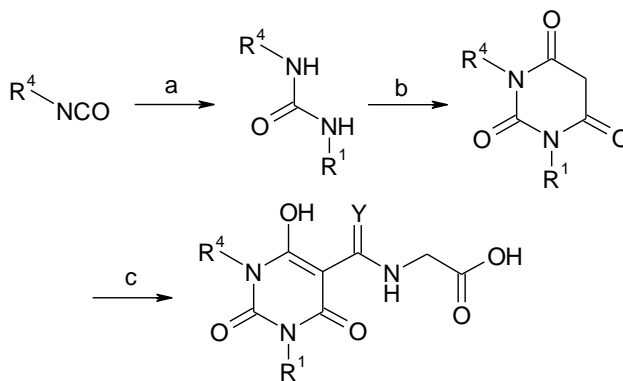
**Esquema 1**



10

a) 1. NaH, THF, ta 2. R<sup>1</sup>NCO, 60 °C; b) 1. NaH, THF o dioxano, ta 2. R<sup>4</sup>NCX, calor; c) H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, DBU, EtOH, 160 °C, microondas.

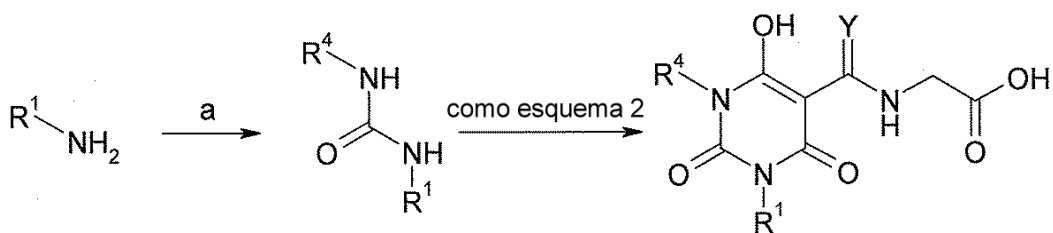
**Esquema 2**



15

a) R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>·HCl, base, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) CH<sub>2</sub>(C(O)Cl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo o CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, NaOEt, MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, reflujo o 1. EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>COCl, CHCl<sub>3</sub>, 70 °C 2. DBU, CHCl<sub>3</sub>, 70 °C; c) 1. YCNCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, EtPr<sub>2</sub>N, CHCl<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2. NaOH ac., EtOH, ta.

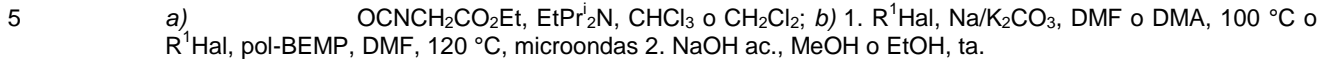
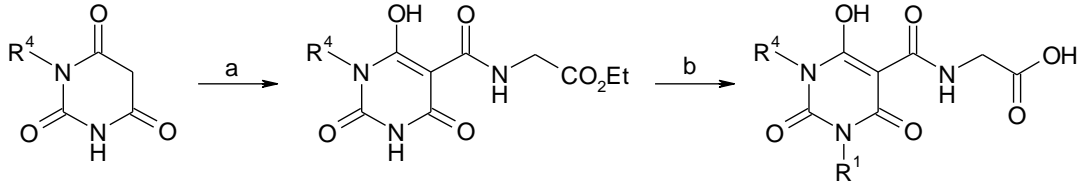
**Esquema 3 (para R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup>)**



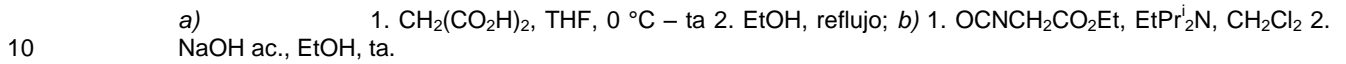
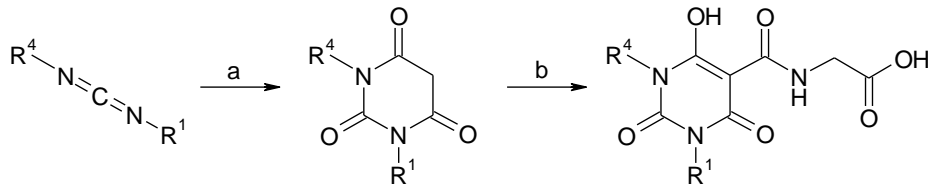
20



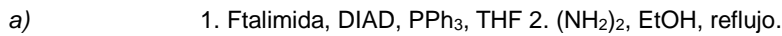
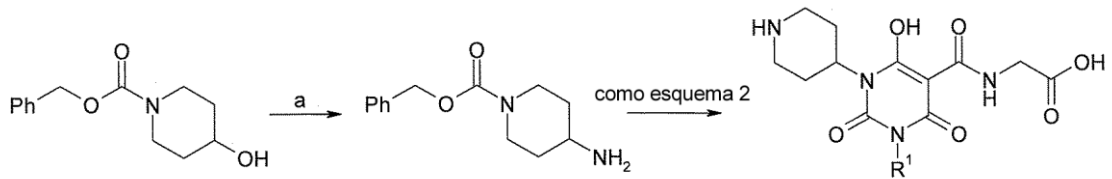
**Esquema 4**



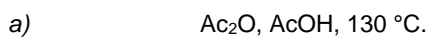
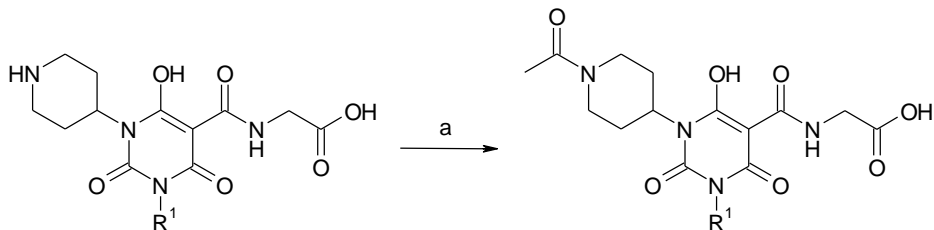
**Esquema 5**



**Esquema 6**



**Esquema 7**



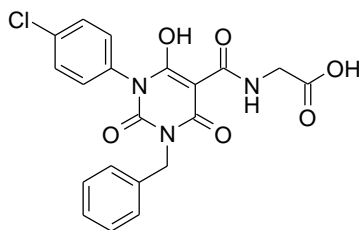
15

20



## Sección experimental

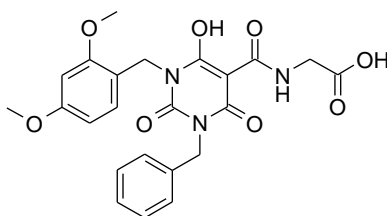
## Ejemplo 1

N-([1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

5 1a) [[Fenilmetil]amino]carbonil]propanodioato de dietilo. Se añadió una disolución de malonato de dietilo (1,52 mL, 10,0 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 mL) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 500 mg, 12,5 mmoles) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una disolución de isocianato de bencilo (1,33 mL, 10,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se aciduló cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó el tetrahidrofurano. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron y se evaporaron. La cristalización en éter-hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco, 1,2 g, 40%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 (t,  $J=7,20$  Hz, 6 H) 4,11 - 4,20 (m, 4 H) 4,33 (d,  $J=6,06$  Hz, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H) 8,74 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H).

15 1b) 1-(4-Clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió {[fenilmetil]amino]carbonil]propanodioato de dietilo (293 mg, 1,0 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 mL) y se agitó durante 10 minutos bajo argón. Se añadió isocianato de 4-clorofenilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se aciduló con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía instantánea ("flash") (hexano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (225 mg, 56%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,06 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 3,45 (c,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 6 H) 7,53 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H).

25 1c) N-([1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (225 mg, 0,56 mmoles), DBU (200 mg, 1,31 mmoles) y glicina (100 mg, 1,33 mmoles) en etanol (10 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en cloroformo y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar. La evaporación del residuo y la separación por HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (25 mg, 10%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 4 H) 7,42 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 10,07 (s, 1 H) 13,11 (s, 1 H)

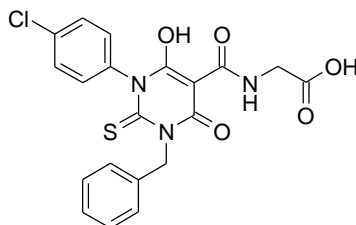
30 **Ejemplo 2**N-([1-([2,4-Bis(metiloxi)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

35 2a) 1-([2,4-Bis(metiloxi)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió {[fenilmetil]amino]carbonil]propanodioato de dietilo (820 mg, 2,8 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 280 mg, 7,0 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 mL) y se agitó durante 10 minutos bajo argón. Se añadió isocianato de 2,4-dimetoxibencilo (1,0 mL, 6,0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió, se aciduló con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía instantánea (metanol al 30% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (480 mg, 39%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,15 (t,  $J=6,69$  Hz, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 4,09 (c,  $J=5,05$  Hz, 1 H) 4,81 (s, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 6,40 - 6,59 (m, 3 H) 6,62 - 7,26 (m, 5 H).

2b) *N*-[1-([2,4-bis(metilo)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina.

Una mezcla de 1-([2,4-bis(metilo)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (110 mg, 0,25 mmoles), DBU (76 mg, 0,5 mmoles) y glicina (38 mg, 0,5 mmoles) en etanol (5 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (50 mg, 42%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,71 - 3,81 (m, 6 H) 4,13 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H) 4,92 (s, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,39 - 6,49 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,81 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,24 - 7,36 (m, 5 H) 10,10 (s, 1 H) 13,10 (s, 1 H)

### Ejemplo 3

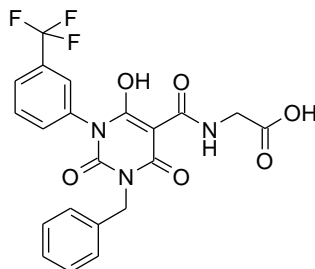


*N*-[1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

3a) 1-(4-Clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió {[1-(4-clorofenil)amino]carbonil}propanodioato de dietilo (400 mg, 1,36 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 200 mg, 5,0 mmoles) en dioxano seco (15 mL) y se agitó durante 10 minutos bajo argón. Se añadió isotiocianato de 4-clorofenilo (340 mg, 2,0 mmoles) y la mezcla se selló en un matraz de presión y se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se secó. La cromatografía instantánea (hexano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (85 mg, 20%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 4,01 - 4,06 (c, *J*=7,20 Hz, 2 H) 4,89 (s, 2 H) 7,10 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 5H) 7,39 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H).

3b) *N*-[1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (85 mg, 0,21 mmoles), DBU (90 mg, 0,6 mmoles) y glicina (60 mg, 0,8 mmoles) en etanol (5 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La purificación por HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (23 mg, 24%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,14 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 7,24 (t, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 7 H) 7,54 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 10,10 (s, 1 H) 13,11 (s, 1 H)

### Ejemplo 4



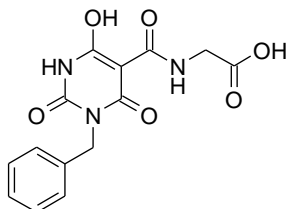
*N*-([6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

4a) 6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió {[1-(3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil}propanodioato de dietilo (200 mg, 0,68 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmoles) en dioxano seco (5 mL) y se agitó durante 10 minutos bajo argón. Se añadió isotiocianato de 3-trifluorometilfenilo (140 μL, 1,02 mmoles) y la mezcla se selló en un matraz de presión y se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 40 minutos. La mezcla se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se secó. La mezcla se evaporó y se trató azeotrópicamente con etanol. El residuo se suspendió en éter dietílico para dar el compuesto del título (110 mg, 37%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H) 3,39 (c, *J*=6,99 Hz, 2 H) 4,89 - 4,94 (m, 2 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 3 H) 7,44 - 7,55 (m, 2 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H).

4b) *N*-([6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo

(110 mg, 0,25 mmoles), DBU (100 mg, 0,6 mmoles) y glicina (40 mg, 0,5 mmoles) en etanol (5 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo dos veces con diclorometano. La purificación por HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (15 mg, 13%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,79 (d,  $J=5,05$  Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 5 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,60 - 7,71 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H)

### Ejemplo 5

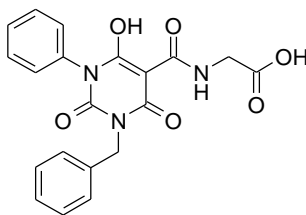


#### N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

10 5a) 6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. El 1-[(2,4-bis(metiloxi)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (260 mg, 0,59 mmoles) se agitó en una mezcla de ácido sulfúrico (5,0 mL) y agua (1,0 mL) durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre hielo y el sólido se recogió. La parte acuosa se ajustó a pH 3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se secaron, se evaporaron y se combinaron con el sólido recogido. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) dio el compuesto del título (106 mg, 62%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,28 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 4,14 (c,  $J=7,16$  Hz, 2 H) 5,09 (s, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 3 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 10,22 (s, 1 H) 15,53 (s, 1 H).

15 5b) N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (100 mg, 0,34 mmoles), DBU (106 mg, 0,7 mmoles) y glicina (52 mg, 0,7 mmoles) en etanol (5 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar. La purificación por HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) proporcionó el compuesto del título (15 mg, 14%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,11 (s, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 7,23 - 7,35 (m, 5 H) 9,84 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H)

### 25 Ejemplo 6

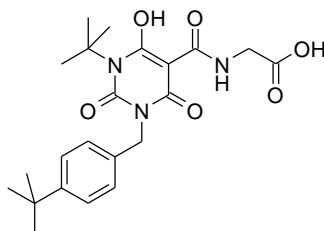


#### N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

30 6a) 6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió {(fenilmetil)amino]carbonil]propanodioato de dietilo (420 mg, 1,43 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 220 mg, 5,5 mmoles) en dioxano seco (10 mL) y se agitó durante 10 minutos bajo argón. Se añadió isotiocianato de fenilo (240  $\mu\text{L}$ , 2,21 mmoles) y la mezcla se selló en un matraz de presión y se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 1 hora. La mezcla se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó sobre gel de sílice. La cromatografía instantánea (acetato de etilo) dio el compuesto del título (300 mg, 57%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,15 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 3,99 - 4,07 (c,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 4,94 (s, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 2 H) 7,21 (ddd,  $J=8,46, 4,42, 4,29$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 5 H) 7,37 (t,  $J=7,45$  Hz, 2 H).

35 6b) N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 6-hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (300 mg, 0,82 mmoles), DBU (150 mg, 1,0 mmoles) y glicina (120 mg, 1,6 mmoles) en etanol (15 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar. La parte acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (50 mg, 15%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,81 (s, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 7,14 (d,  $J=7,33$  Hz, 2 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 5 H) 7,39 (t,  $J=7,45$  Hz, 2 H) 9,84 (s, 1 H)

## Ejemplo 7

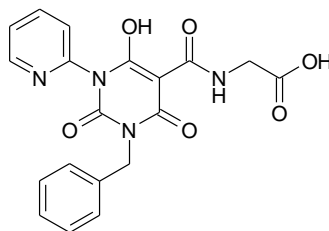
5 N-[(1-(1,1-Dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

7a) 1-(1,1-Dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrona. Una mezcla de isocianato de t-butilo (571  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) y 4-t-butilbencilamina (880  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) en diclorometano seco se agitó durante 1 hora. Se añadió dicloromalonato (486  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1N y se evaporó sobre gel de sílice. La cromatografía instantánea (10-35% de acetato de etilo-hexano) dio el compuesto del título (1,3 g, 79%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 1,63 (s, 9 H) 3,60 (s, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 7,37 (d,  $J=2,78$  Hz, 4 H).

7b) N-[(1-(1,1-Dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo. 1-(1,1-Dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrona (1,3 g, 3,93 mmoles) y diisopropiletilamina (1,36 mL, 7,86 mmoles) se agitaron juntas en cloroformo seco (25 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (335  $\mu\text{L}$ , 3,93 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó para dar el compuesto del título (1,8 g, cuant.) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,32 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H) 1,71 (s, 9 H) 1,73 (s, 9 H) 4,28 - 4,34 (m, 2 H) 5,03 - 5,07 (m, 2 H) 7,33 - 7,39 (m, 4 H) 10,21 - 10,30 (m, 1 H).

7c) N-[(1-(1,1-Dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Se agitó durante toda la noche una mezcla de N-[(1-(1,1-dimetiletil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (1,8 g, 3,9 mmoles) y una disolución 1 molar de hidróxido sódico (6,0 mL) en etanol (5,0 mL). La reacción era incompleta; por lo tanto se añadió hidróxido sódico 6 molar. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo por cristalización a partir de hexano frío (700 mg, 41%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (s, 9 H) 1,65 (s, 9 H) 4,11 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 7,20 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,34 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H) 10,06 (t,  $J=5,56$  Hz, 1 H) 13,06 (s, 1 H).

## Ejemplo 8

30 N-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

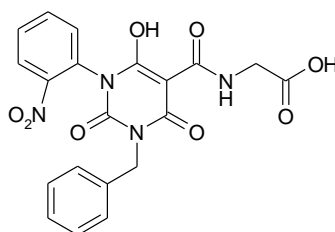
8a) 2-Isocianatopiridina. Se agitó ácido 2-picolínico (1,0 g, 8,0 mmoles) en tolueno (25mL) y se trató con difenilfosforil azida (2,0 mL, 9,3 mmoles) a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió gota a gota trietilamina (1,34 mL, 9,6 mmoles), se agitó durante 30 minutos y a continuación se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, es sólido se recogió, se lavó con un poco de acetato de etilo, hexano y se secó a vacío para dar el compuesto del título (750 mg, 78%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,62 (dd,  $J=4,93$ , 1,14 Hz, 1 H), 8,44 (d,  $J=6,32$  Hz, 1 H), 8,04 (td,  $J=7,71$ , 2,02 Hz, 1 H), 7,91 (ddd,  $J=8,84$ , 6,95, 1,64 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,17 (d,  $J=8,84$  Hz, 1 H), 7,00 (td,  $J=6,95$ , 1,26 Hz, 1 H).

8b) 6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió 2-isocianatopiridina (265 mg, 2,2 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (200 mg, 5 mmoles) y {[(fenilme-

til)amino]carbonil}propanodioato de dietilo (ejemplo 1a, 425 mg, 1,45 mmoles) en dioxano anhidro (10 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 1 hora, se enfrió, se disolvió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo – metanol al 10% en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (90 mg, 12%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,93 (dd, *J*=7,20, 1,39 Hz, 1 H), 8,11 - 8,26 (m, 1 H), 7,19 - 7,45 (m, 7 H), 4,78 - 5,01 (m, 2 H), 4,15 (c, *J*=7,24 Hz, 2 H), 1,24 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H).

8c) *N*-{[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una mezcla de *N*-{[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina (90 mg, 0,24 mmoles), glicina (90 mg, 1,2 mg) y DBU (150 mg, 1,0 mmoles) en etanol (5 mL) se calentó a 170°C durante 1 hora en un reactor de microondas. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – TFA al 0,1% en agua, 20-100%) dio el compuesto del título (17 mg, 18%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,13 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,58 (dd, *J*=4,93, 1,14 Hz, 1 H), 8,01 (td, *J*=7,71, 1,77 Hz, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,26 - 7,36 (m, 6 H), 5,02 (s, 2 H), 4,15 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H).

### Ejemplo 9

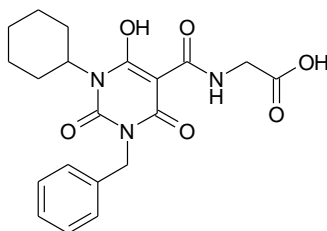


#### *N*-{[6-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina

9a) 6-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo. Se añadió {[fenilmetil]amino]carbonil}propanodioato de dietilo (420 mg, 1,43 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 220 mg, 5,5 mmoles) en dioxano seco (10 mL) y se agitó durante 10 minutos bajo argón. Se añadió isotiocianato de 2-nitrofenilo (360 mg, 2,20 mmoles) y la mezcla se selló en un matraz de presión y se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 1 hora. La mezcla se recogió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó sobre gel de sílice. La cromatografía instantánea (hexano a ácido fórmico al 0,5% en acetato de etilo) dio el compuesto del título (59 mg, 7%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,08 - 7,38 (m, 5 H), 4,77 - 5,16 (m, 2 H), 4,12 (c, *J*=5,31 Hz, 2 H), 0,97 - 1,31 (m, 3 H)

9b) *N*-{[6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una mezcla de 6-hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (59 mg, 0,14 mmoles), DBU (80 mg, 0,52 mmoles) y glicina (40 mg, 0,53 mmoles) en etanol (3 mL) se selló en un matraz y se calentó en un reactor de microondas a 170°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con diclorometano (x2) y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar. El compuesto del título se obtuvo por purificación por HPLC preparativa (10-80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA)(17 mg, 28%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,14 (s ancho, 1 H), 10,04 (s ancho, 1 H), 8,25 (dd, *J*=8,21, 1,14 Hz, 1 H), 7,93 (dt, *J*=7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H)

### Ejemplo 10

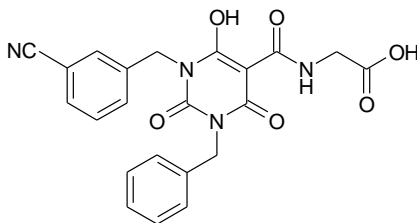


#### *N*-{[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina

Un tubo de microondas que contenía hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite, 46 mg, 1,15 mmoles) en dioxano (3 mL) se trató con {[fenilmetil]amino]carbonil}-propanodioato de dietilo (ejemplo 1a, 100 mg, 0,34 mmoles) y se agitó bajo argón hasta que cesó la evolución. Se añadió isocianato de ciclohexilo (90 uL, 0,7 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Se añadió glicina (48 mg, 0,65 mmoles) y DBU (4 gotas), el matraz se selló de nuevo y se calentó a 160°C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y salmuera, se secaron y se evaporaron para dar el producto bruto. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) dio el compuesto del título (10 mg, 7%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10,12 (t,  $J=5,18$  Hz, 1 H), 7,23 - 7,34 (m, 6 H), 4,99 (s, 2 H), 4,65 (t,  $J=11,62$  Hz, 1 H), 4,10 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,62 (s, 3 H), 1,22 - 1,33 (m, 3 H), 1,06 - 1,17 (m, 1 H)

### Ejemplo 11



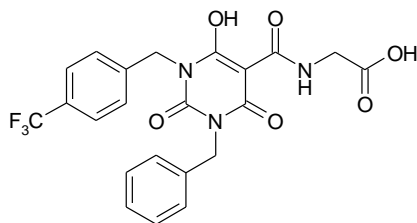
#### N-([1-[(3-Cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo

11a) N-([6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo. Se añadió gota a gota isocianatoacetato de etilo (2,24 mL, 20 mmoles) a una disolución de 1-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (4,4 g, 20 mmoles) y etil diisopropilamina (6,9 mL, 40 mmoles) en diclorometano (120 mL) y se agitó durante toda la noche bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, agua y salmuera, se secó y se evaporó. El sólido se suspendió en éter dietílico, se recogió, se lavó con éter dietílico y hexano, se secó para dar el compuesto del título (5,1 g, 73 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12,13 (s ancho, 1 H), 9,84 (s ancho, 1 H), 7,13 - 7,48 (m, 5 H), 4,95 (s, 2 H), 4,17 (d, 2 H), 4,15 (c, 2 H), 1,21 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H)

11b) N-([1-[(3-Cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo. Una mezcla de N-([6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (350 mg, 1,0 mmoles), bromuro de 3-cianobencilo (250 mg, 1,22 mmoles) y carbonato sódico (300 mg, 2,9 mmoles) en dimetilformamida (5,0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) dio el compuesto del título (300 mg, 65%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10,12 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,66 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H), 7,54 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J=4,29$  Hz, 4 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,22 (d,  $J=6,06$  Hz, 2 H), 4,15 (c,  $J=7,07$  Hz, 2 H), 1,21 (t,  $J=7,20$  Hz, 3 H)

11c) N-([1-[(3-Cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo. Se disolvió N-([1-[(3-cianofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (280 mg, 0,6 mmoles) en metanol (5 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (4 mL) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) y cristalización en etanol – agua dio el compuesto del título (50 mg, 20%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,74 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H), 7,55 (t,  $J=7,71$  Hz, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 4 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H).

### Ejemplo 12

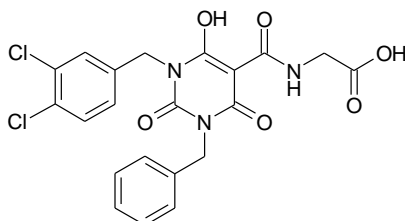


#### N-([6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-[(4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo

Una mezcla de N-([6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (ejemplo 11a, 356 mg, 1,03 mmoles), bromuro de 4-trifluorometilbencilo (175  $\mu\text{L}$ , 1,13 mmoles) y carbonato sódico (330 mg, 3,1 mmoles) en dimetilformamida (6,0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (x2). El éster se hidrolizó agitando en una mezcla de etanol (3 mL) y disolución de hidróxido sódico 1 molar (3 mL) durante 3 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) y cristalización en etanol – agua dio el compuesto del título (150 mg, 30%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,12 (s, 1 H),

10,12 (t,  $J=5,56$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H), 7,53 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H).

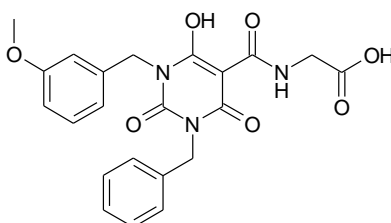
### Ejemplo 13



#### 5 N-([1-[(3,4-Diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (ejemplo 11a, 357 mg, 1,03 mmoles), bromuro de 3,4-diclorobencilo (193 uL, 1,13 mmoles) y carbonato sódico (330 mg, 3,1 mmoles) en dimetilformamida (6,0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (x2). El éster se hidrolizó agitando en una mezcla de etanol (3 mL) y disolución de hidróxido sódico 1 molar (3 mL) durante 3 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) y cristalización en etanol – agua dio el compuesto del título (50 mg, 10%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,13 (s, 1 H), 10,11 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H), 7,59 (dd,  $J=5,18, 3,16$  Hz, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, 6 H), 5,01 (s, 2 H), 5,02 (s, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H).

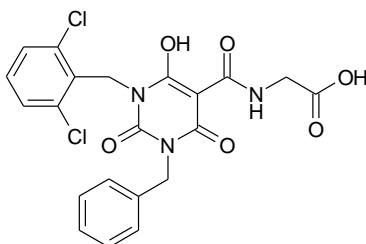
### 15 Ejemplo 14



#### 20 N-([6-Hidroxi-1-[(3-(metiloxi)fenil)metil]-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (ejemplo 11a, 369 mg, 1,06 mmoles), bromuro de 3-metoxibencilo (163 uL, 1,17 mmoles) y carbonato sódico (330 mg, 3,1 mmoles) en dimetilformamida (6,0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (x2). El éster se hidrolizó agitando en una mezcla de etanol (3 mL) y disolución de hidróxido sódico 1 molar (3 mL) durante 3 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) y cristalización en etanol – agua dio el compuesto del título (50 mg, 11%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,12 (t, 1 H), 7,14 - 7,47 (m, 6 H), 6,69 - 6,97 (m, 3 H), 5,00 (s, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 4,13 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H).

### Ejemplo 15

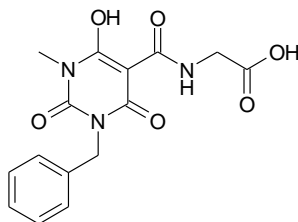


#### 30 N-([1-[(2,6-Diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (ejemplo 11a, 388 mg, 1,12 mmoles), bromuro de 2,6-diclorobencilo (295 uL, 1,23 mmoles) y carbonato sódico (330 mg, 3,1 mmoles) en dimetilformamida (6,0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (x2). El éster se hidrolizó agitando en una mezcla de etanol

(3 mL) y disolución de hidróxido sódico 1 molar (3 mL) durante 3 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) y cristalización en etanol – agua dio el compuesto del título (60 mg, 11%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,12 (s ancho, 1 H), 10,02 (s ancho, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22 - 7,35 (m, 6 H), 5,30 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 4,12 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H).

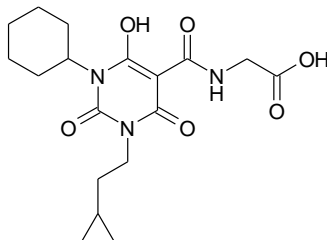
## 5 Ejemplo 16



### N-[(6-Hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicinato de etilo (295 mg, 0,85 mmoles), yoduro de metilo (62  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmoles) y carbonato sódico (320 mg, 3,0 mmoles) en dimetilformamida (5,0 mL) se agitó bajo argón a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se vertió sobre ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (x2). El éster se hidrolizó agitando en una mezcla de etanol (5 mL) y disolución de hidróxido sódico 1 molar (4 mL) durante 4 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo con acetato de etilo. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo – agua - 0,1% de TFA, 20-100%) y cristalización en éter–hexano dio el compuesto del título (80 mg, 28%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,09 (s ancho, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 4 H), 7,19 - 7,29 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H).

## Ejemplo 17



### N-[(1-Ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

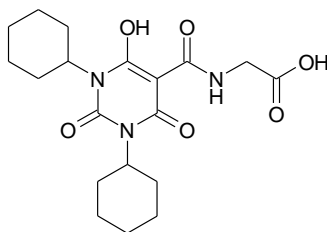
17a) *N*-Ciclohexil-*N*-(2-ciclopropiletil)urea. Se añadió isocianato de ciclohexilo (564  $\mu\text{L}$ , 4,7 mmoles) a una disolución de hidrocloreuro de ciclopropiletilamina (537 mg, 4,4 mmoles) y trietilamina (615  $\mu\text{L}$ , 4,4 mmoles) en cloroformo (10 mL) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. La mezcla se agitó durante toda la noche y a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas. La cromatografía instantánea (hexano a acetato de etilo al 20%-hexano) dio el compuesto del título (230 mg, 35%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta$  ppm 4,55 (s ancho, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,27 (t,  $J=6,95$  Hz, 2 H), 1,95 (dd,  $J=12,63, 3,54$  Hz, 2 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 1 H), 1,43 (c,  $J=6,99$  Hz, 2 H), 1,30 - 1,40 (m, 2 H), 1,07 - 1,24 (m, 3 H), 0,63 - 0,77 (m, 1 H), 0,44 - 0,51 (m, 2 H), 0,05 - 0,12 (m, 2 H)

17b) 1-Ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añadió gota a gota dicloruro de malonilo (250  $\mu\text{L}$ , 2,57 mmoles) a una disolución de *N*-ciclohexil-*N*-(2-ciclopropiletil)urea (500 mg, 2,38 mmoles) en diclorometano bajo argón. La mezcla se agitó durante toda la noche y a continuación se calentó a reflujo durante 2 horas. La cromatografía instantánea (hexano a acetato de etilo al 20%-hexano) dio el compuesto del título (230 mg, 35%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta$  ppm 4,57 - 4,71 (m, 1 H), 3,94 - 4,04 (m, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 1,86 (d,  $J=13,39$  Hz, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 3 H), 1,45 - 1,60 (m, 2 H), 1,29 - 1,44 (m, 2 H), 1,15 - 1,29 (m, 1 H), 0,62 - 0,77 (m, 1 H), 0,40 - 0,51 (m, 2 H), -0,00 - 0,12 (m, 2 H).

17c) *N*-[(1-ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una disolución de 1-ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (225 mg, 0,8 mmoles) y diisopropiletilamina (280  $\mu\text{L}$ , 1,6 mmoles) en cloroformo (10 mL) se trató con 2-isocianatoacetato de etilo (91  $\mu\text{L}$ , 0,81 mmoles) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (x2) y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (3 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar y se agitó durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, se separó y la disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo sólido se reprecipitó en éter-hexano para dar el compuesto del título (190 mg, 63%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,07 (s ancho, 1 H), 10,14 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,12 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,87 - 3,92 (m, 2 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 1,79 (d,  $J=13,14$  Hz, 2 H), 1,61 (t,  $J=12,13$  Hz, 3 H), 1,45 (c,  $J=7,16$  Hz, 2 H), 1,23 - 1,33 (m, 2 H), 1,08 - 1,18 (m, 1 H), 0,62 - 0,70 (m, 1 H), 0,35 - 0,40 (m, 2 H), -0,04 - 0,00 (m, 2 H)



## Ejemplo 18

N-[(1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina5 **Procedimiento 1**

18.1a) 1,3-Diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se agitó diciclohexilurea (3,0 g, 13,39 mmoles) en cloroformo (80 mL) y se trató con una disolución de dicloruro de malonilo (1,3 mL, 13,39 mmoles) en cloroformo (20 mL), añadiendo gota a gota bajo argón. La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó sobre gel de sílice. Cromatografía instantánea (10-30% acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (2,13 g, 55%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,46 (tt, *J*=12,13, 3,54 Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,15 (cd, *J*=12,46, 3,28 Hz, 4 H), 1,77 (d, *J*=13,14 Hz, 4 H), 1,59 (t, *J*=12,76 Hz, 6 H), 1,26 (c, *J*=12,97 Hz, 4 H), 1,04 - 1,16 (m, 2 H)

18.1b) N-[(1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Se añadió isocianatoacetato de etilo (802 uL, 7,15 mmoles) a una mezcla de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (2,1 g, 7,15 mmoles) y diisopropiletilamina (2,47 mL, 14,3 mmoles) en diclorometano (100 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2) y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con hidróxido sódico 1,0 molar (5 mL). La mezcla se agitó durante 72 horas, se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. Quedaba algo de éster, por lo tanto la disolución se evaporó y el residuo se disolvió en disolución 1 molar de hidróxido sódico con calefacción y se agitó durante 2 horas. La mezcla se aciduló con HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron a un sólido que se suspendió en una mezcla de éter dietílico y hexano, se recogió, se lavó con la misma mezcla de solventes y se secó para dar el compuesto del título (1,86 g, 66%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s ancho, 1 H), 10,19 (t, *J*=5,31 Hz, 1 H), 4,63 (t, *J*=10,99 Hz, 2 H), 4,12 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 2,27 (c, *J*=11,71 Hz, 4 H), 1,79 (d, *J*=12,88 Hz, 4 H), 1,50 - 1,69 (m, 6 H), 1,28 (c, *J*=12,97 Hz, 4 H), 1,12 (c, *J*=12,72 Hz, 2 H)

25 **Procedimiento 2**

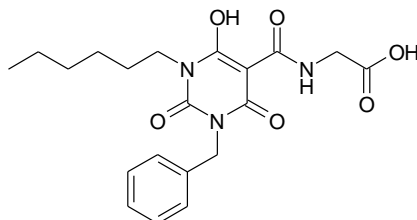
18.2a) 1,3-Diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Una disolución de N,N-diciclohexilcarbodiimida (254 g; 1,23 mol.) en THF anhidro (700 mL) se añadió gota a gota a una disolución fría (0°C) de ácido malónico (64,1 g; 0,616 mol.) en THF anhidro (300 mL) durante un periodo de ~ 30 minutos. La mezcla se agitó y se la dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. (Después de 1 h, la mezcla se volvió muy espesa con precipitado así que se añadió más THF anhidro (500 mL) para facilitar la agitación.). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar un sólido amarillo que se suspendió inmediatamente en etanol (1 L) y se calentó a temperatura de reflujo. A continuación, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente después se filtró y el sólido se lavó con etanol frío (250 mL) para proporcionar el compuesto del título (129,4 g; 72%) como un sólido incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,03 - 1,18 (m, 2 H) 1,18 - 1,34 (m, 4 H) 1,59 (t, *J*=13,14 Hz, 6 H) 1,76 (d, *J*=12,88 Hz, 4 H) 2,04 - 2,24 (m, 4 H) 3,69 (s, 2 H) 4,35 - 4,54 (m, 2 H).

18.2b) N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo. Una disolución de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (120,0 g; 0,41 mol.) y diisopropiletilamina (105,8 g; 0,82 mol.) en diclorometano (1 L) se agitó y se trató gota a gota con una disolución de isocianatoacetato de etilo (53,0 g; 0,41 mol.) en diclorometano (500 mL) y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después la mezcla se trató gota a gota con ácido clorhídrico acuoso 6M (500 mL) la capa orgánica separada se secó y se evaporó. El sólido resultante se suspendió en hexanos (500 mL) y se calentó a temperatura de reflujo. A continuación la mezcla se dejó enfriar y se filtró para proporcionar N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (159,1 g; 92%) como un polvo color crema. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,24 (s, 2 H) 1,37 (s, 7 H) 1,52 - 1,76 (m, 6 H) 1,78 - 1,94 (m, 4 H) 2,25 - 2,48 (m, 4 H) 4,17 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H) 4,28 (c, *J*=7,24 Hz, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 10,37 (t, *J*=4,67 Hz, 1 H).

18.2c) N-[(1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Una suspensión agitada de N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (159,0 g; 0,377 mol.) en etanol (1,5 L) se trató gota a gota con hidróxido sódico ac. 6M (250 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación la disolución se aciduló por adición gota a gota de ácido clorhídrico ac. 6M (300 mL), se

diluyó con agua (1L) y después se filtró. El sólido bruto se suspendió en agua (2 L) después se agitó vigorosamente y se calentó a 35°C durante 1 h y se filtró y secó. A continuación el producto sólido (~ 138 g) se cristalizó en ácido acético glacial (1,5 L) (con filtración en caliente par eliminar una pequeña cantidad de producto insoluble). El sólido, que cristalizó tras enfriar, se recogió y se lavó con ácido acético glacial frío (3 x 100 mL) para proporcionar N-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina (116,2 g; 78%) como un sólido incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1,11 (d, *J*=12,88 Hz, 2 H) 1,27 (c, *J*=12,80 Hz, 4 H) 1,62 (s, 6 H) 1,70 - 1,90 (m, *J*=12,88 Hz, 4 H) 2,11 - 2,44 (m, 4 H) 4,11 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H) 4,45 - 4,77 (m, 2 H) 10,19 (t, *J*=5,81 Hz, 1 H) 13,08 (s, 1 H).

### Ejemplo 19



#### N-[[1-Hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

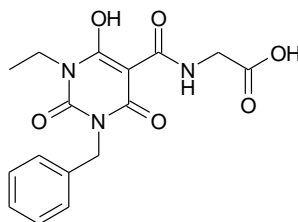
19a) N-Hexil-N-(fenilmetil)urea. Se añadió isocianato *n*-hexilo (620 uL, 4,24 mmoles) a una disolución de hidrocloreto de bencilamina (610 mg, 4,24 mmoles) y diisopropiletamina (735 uL, 4,24 mmoles) en cloroformo (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó para dar el compuesto del título (993 mg, 91%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,18 - 7,45 (m, 5 H), 4,37 (s, 2 H), 3,15 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,23 - 1,36 (m, 6 H), 0,84 - 0,94 (m, 3 H).

19b) 1-Hexil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (411 uL, 4,2 mmoles) a una disolución de *N*-hexil-*N*-(fenilmetil)urea (900 mg, 3,8 mmoles) en diclorometano (25 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-15% en hexano) dio el compuesto del título (480 mg, 42%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,46 (dd, *J*=7,83, 1,52 Hz, 2 H), 7,28 - 7,41 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 3,82 - 3,91 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,19 - 1,38 (m, 6 H), 0,79 - 0,97 (m, 3 H).

19c) N-[[1-Hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Se agitó una mezcla de 1-hexil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (470 mg, 1,55 mmoles), diisopropiletamina (280 uL, 1,6 mmoles) y 2-isocianatoacetato de etilo (132 uL, 1,55 mmoles) en cloroformo (10 mL) durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (x2) y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (15 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar y se agitó durante 4 horas.

La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y salmuera, se secaron y se evaporaron. Se obtuvo un sólido a partir de éter dietílico - hexano y se  $\delta$ recristalizó en tolueno-hexano para dar el compuesto del título (280 mg, 46%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 13,11 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 5 H), 5,01 (s, 2 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,77 - 3,86 (m, 2 H), 1,54 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H), 1,26 (s, 6 H), 0,81 - 0,89 (m, 3 H).

### Ejemplo 20

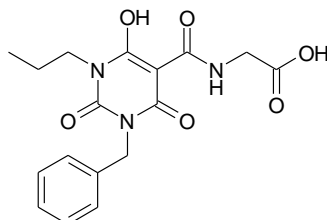


#### N-[[1-Etil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

20a) 1-Etil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (411 uL, 4,2 mmoles) a una disolución de *N*-etil-*N*-(fenilmetil)urea (685 mg, 3,84 mmoles) en diclorometano (25 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-30% en hexano) dio el compuesto del título (390 mg, 42%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 3 H), 5,03 (s, 2 H), 3,92 (c, *J*=7,07 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 1,20 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H).

20b) *N*-{[1-Etil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una disolución de 1-etil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (390 mg, 1,58 mmoles) y diisopropiletilamina (546  $\mu$ L, 3,16 mmoles) en cloroformo (10 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (135  $\mu$ L, 1,58 mmoles) y se agitó durante 2 horas bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (5 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo y la disolución orgánica se secó y evaporó. La recristalización en metanol - agua dio el compuesto del título (350 mg, 64%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,12 (s ancho, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 5 H), 5,01 (s, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 3,87 (c,  $J=6,99$  Hz, 2 H), 1,14 (t,  $J=6,95$  Hz, 3 H).

## 10 Ejemplo 21

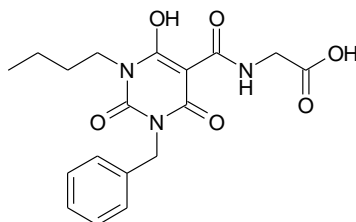


### *N*-{[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina

21a) 1-(Fenilmetil)-3-propil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (427  $\mu$ L, 4,4 mmoles) a una disolución de *N*-(fenilmetil)-*N*-propilurea (778 mg, 4,04 mmoles) en diclorometano (25 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-20% en hexano) dio el compuesto del título (730 mg, 70%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,46 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Hz, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 3,79 - 3,87 (m, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 2 H), 0,94 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H)

21b) *N*-{[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una disolución de 1-(fenilmetil)-3-propil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (730 mg, 2,8 mmoles) y diisopropiletilamina (970  $\mu$ L, 5,6 mmoles) en cloroformo (12 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (239  $\mu$ L, 2,8 mmoles) y se agitó durante 2 horas bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (5 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo y la disolución orgánica se secó y evaporó. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (800 mg, 71%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 7,24 - 7,34 (m, 5 H), 5,01 (s, 2 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 0,86 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H)

## Ejemplo 22



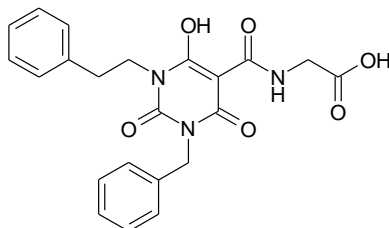
### 30 *N*-{[1-Butil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina

22a) 1-Butil-3-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (497  $\mu$ L, 5,1 mmoles) a una disolución de *N*-butil-*N*-(fenilmetil)urea (959 mg, 4,65 mmoles) en diclorometano (25 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-15% en hexano) dio el compuesto del título (676 mg, 53%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,29 - 7,35 (m, 4 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,71 (t, 2 H), 1,48 (tt, 2 H), 1,28 (tc,  $J=7,49$ , 7,33 Hz, 2 H), 0,88 (t,  $J=7,33$  Hz, 3 H).

22b) *N*-{[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una disolución de 1-butyl-3-(fenilmetil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (676 mg, 2,46 mmoles) y diisopropiletilamina (826  $\mu$ L, 4,93 mmoles) en cloroformo (12 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (211  $\mu$ L, 2,46 mmoles) y se agitó durante 3 horas bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (7 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo y la disolución orgánica se secó y evaporó. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (580 mg, 63%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s, 1 H), 10,11 (s, 1

H), 7,24 - 7,35 (m, 5 H), 5,01 (s, 2 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,79 - 3,87 (m, 2 H), 1,54 (dc,  $J=7,58$ , 7,41 Hz, 2 H), 1,29 (dc,  $J=14,97$ , 7,39 Hz, 2 H), 0,89 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H).

### Ejemplo 23



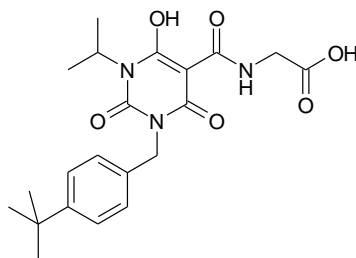
#### 5 N-([6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

23a) N-(2-Feniletil)-N-(fenilmetil)urea. Se añadió isocianato de feniletil (612 uL, 4,42 mmoles) a una disolución agitada de hidrocloreto de bencilamina (635 mg, 4,42 mmoles) y diisopropilamina (766 uL, 4,42 mmoles) en cloroformo bajo argón y se agitó durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y evaporó para dar el compuesto del título (1,0 g, 89%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,20 - 7,41 (m, 8 H), 7,18 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H), 4,34 (s, 1 H), 3,47 (t,  $J=6,82$  Hz, 2 H), 2,82 (t,  $J=6,95$  Hz, 2 H).

23b) 1-(2-Feniletil)-3-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (546 uL, 5,6 mmoles) a una disolución de N-(2-feniletil)-N-(fenilmetil)urea (1,0 g, 3,93 mmoles) en diclorometano (25 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-25% en hexano) dio el compuesto del título (930 mg, 73%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,43 (dd,  $J=7,96$ , 1,64 Hz, 2 H), 7,14 - 7,40 (m, 8 H), 5,06 (s, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H)

23c) N-([6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Una disolución de 1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (930 mg, 2,89 mmoles) y diisopropilamina (1,0 mL, 5,78 mmoles) en cloroformo (15 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (250 uL, 2,89 mmoles) y se agitó durante 3 horas bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (10 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo y la disolución orgánica se secó y evaporó a un sólido. El sólido se suspendió en éter dietílico, se recogió, se lavó con éter dietílico y hexano y se secó para proporcionar el compuesto del título (580 g, 47 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,10 (s ancho, 1 H), 7,08 - 7,44 (m, 10 H), 5,00 (s, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 2,87 (t, 2 H)

### Ejemplo 24



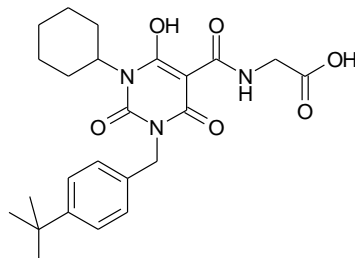
#### N-([3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

24a) 1-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-3-(1-metiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se agitó una mezcla de 4-*t*-butilbencilamina (704 uL, 4,0 mmoles) e isocianato de isopropilo (392 uL, 4,0 mmoles) en cloroformo (10 mL) durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (388 uL, 4,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 45°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-25% - hexano) para dar el compuesto del título (385 mg, 30%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,34 - 7,43 (m, 4 H), 5,03 - 5,09 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 1,45 (d,  $J=7,07$  Hz, 6 H), 1,32 (s, 9 H).

24b) N-([3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-1-(1-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Una disolución de 1-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-3-(1-metiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (385 mg, 1,21 mmoles) y diisopropilamina (418 uL, 2,42 mmoles) en cloroformo (10 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (103 uL, 1,21 mmoles) y se agitó durante 3 horas bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (8 mL) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo y

la disolución orgánica se secó y evaporó. Se obtuvo un sólido por trituración en hexano más un poco de éter dietílico, se recogió, y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (338 mg, 67%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,09 (s ancho, 1 H), 10,12 (s ancho, 1 H), 7,34 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 7,22 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 5,06 (ddd,  $J=13,52, 6,69, 6,57$  Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 1,41 (d,  $J=7,07$  Hz, 6 H), 1,25 (s, 9 H)

## 5 Ejemplo 25

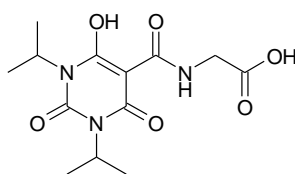


### N-[(1-ciclohexil-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

25a) 1-Ciclohexil-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se agitó una mezcla de 4-*t*-butilbencilamina (880  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) e isocianato ciclohexilo (638  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) en diclorometano (40 mL) durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (388  $\mu\text{L}$ , 4,0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-25% – hexano) para dar el compuesto del título (1,23 g, 69%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta$  ppm 7,33 - 7,43 (m, 4 H), 5,02 (s, 2 H), 4,56 - 4,70 (m, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 2,20 - 2,35 (m, 2 H), 1,85 (d,  $J=13,39$  Hz, 2 H), 1,65 (t,  $J=16,42$  Hz, 3 H), 1,20 - 1,43 (m, 11 H)

25b) N-[(1-Ciclohexil-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una disolución de 1-ciclohexil-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (1,23 g, 3,45 mmoles) y diisopropiltilamina (1,2 mL, 6,9 mmoles) en cloroformo (20 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (295  $\mu\text{L}$ , 3,45 mmoles) y se agitó durante toda la noche bajo argón. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (8 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (8 mL) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. Se obtuvo un sólido a partir de etanol - agua para dar el compuesto del título (1,3 g, 82%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,14 (s ancho, 1 H), 7,34 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 7,22 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,65 (t,  $J=11,75$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,14 - 2,37 (m, 2 H), 1,79 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,62 (d,  $J=11,62$  Hz, 3 H), 1,19 - 1,37 (m, 11 H), 1,04 - 1,19 (m, 1 H)

## 25 Ejemplo 26

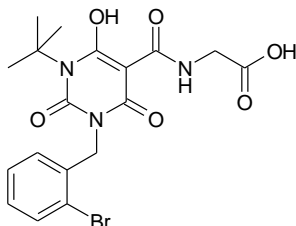


### N-[[6-Hidroxi-1,3-bis(1-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

26a) 1,3-Bis(1-metiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se agitó una disolución de isopropilamina (520  $\mu\text{L}$ , 6,11 mmoles) en diclorometano (25 mL) bajo nitrógeno, se trató con isocianato de isopropilo (600  $\mu\text{L}$ , 6,11 mmoles) en diclorometano (25 mL) y se agitó durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (593  $\mu\text{L}$ , 6,11 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-30% – hexano) para dar el compuesto del título (900 mg, 69%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta$  ppm 5,04 (dt,  $J=13,89, 6,95$  Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 1,45 (d,  $J=7,07$  Hz, 12 H).

26b) N-[[6-Hidroxi-1,3-bis(1-metiletil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una disolución de 1,3-bis(1-metiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (900 mg, 4,24 mmoles) y diisopropiltilamina (1,47 mL, 8,48 mmoles) en cloroformo (15 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (362  $\mu\text{L}$ , 4,24 mmoles) y se agitó durante 4 horas bajo nitrógeno. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (6 mL), se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (8 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó a un sólido que cristalizó a partir de éter dietílico - hexano para dar el compuesto del título (925 mg, 69%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,06 (s, 1 H), 10,14 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H), 4,98 - 5,09 (m, 2 H), 4,12 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 1,39 (d,  $J=6,82$  Hz, 12 H)

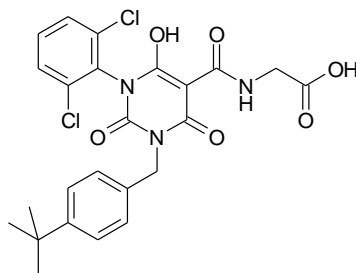
## Ejemplo 27

5 N-[(3-[(2-Bromofenil)metil]-1-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

27a) 1-[(2-Bromofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se añadió isocianato de *t*-butilo (571 uL, 5,0 mmoles) a una disolución de hidrocloreto de 2-bromobencilamina (1,112 g, 5,0 mmoles) y diisopropiletilamina (864 uL, 5,0 mmoles) en cloroformo (50 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (486 uL, 5,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-35%-hexano) dio el compuesto del título (500 mg, 28%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,59 (dd, *J*=8,08, 1,26 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,12 - 7,19 (m, 1 H), 6,99 (dd, *J*=7,58, 1,52 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 1,63 (s, 9 H)

27b) N-[(3-[(2-Bromofenil)metil]-1-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. 1-[(2-Bromofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (500 mg, 1,41 mmoles) y diisopropiletilamina (490 uL, 2,82 mmoles) se agitaron juntas en cloroformo seco (15 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (121 uL, 1,41 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5,0 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (6,0 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo por cristalización a partir de etanol-agua (390 mg, 61%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,08 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 7,65 (dd, *J*=8,08, 1,01 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J*=6,95 Hz, 1 H), 7,22 (td, *J*=7,71, 1,52 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J*=6,57 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,12 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 1,66 (s, 9 H).

## Ejemplo 28

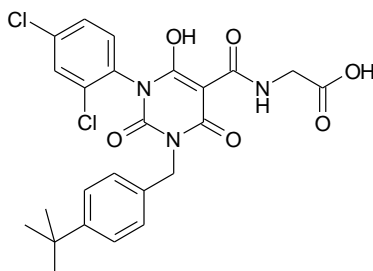
25 N-[(1-(2,6-Diclorofenil)-3-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

28a) 1-(2,6-Diclorofenil)-3-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Una mezcla de isocianato de 2,6-diclorofenilo (1,47 g, 7,82 mmoles) y 4-*t*-butilbencilamina (1,38 g, 7,82 mmoles) en diclorometano (100 mL) se agitó bajo argón durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (760 uL, 7,82 mmoles) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-25%-hexano) dio el compuesto del título (2,2 g, 67%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,50 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=0,51 Hz, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,33 (s, 9 H).

28b) N-[(1-(2,6-Diclorofenil)-3-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. 1-(2,6-Diclorofenil)-3-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (2,3 g, 5,48 mmoles) y diisopropiletilamina (1,9 mL, 10,97 mmoles) se agitaron juntas en cloroformo seco (50 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (469 uL, 5,48 mmoles). La mezcla se agitó durante toda la noche, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano) dio el éster puro que se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con disolución 6 molar de hidróxido sódico (5,0 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se

lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo por cristalización a partir de etanol-agua (1,8 g, 63%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,20 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 2 H), 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,37 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 7,22 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,15 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

### 5 Ejemplo 29

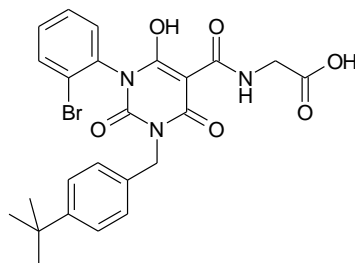


N-[(1-(2,4-Diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

29a) 1-(2,4-Diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Una mezcla de isocianato de 2,4-diclorofenilo (1,43 g, 7,6 mmoles) y 4-*t*-butilbencilamina (1,34 ml, 7,6 mmoles) en diclorometano (100 mL) se agitó bajo argón durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (739  $\mu\text{L}$ , 7,6 mmoles) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-25%-hexano) dio el compuesto del título (2,6 g, 82%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,58 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 5 H), 7,21 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H), 5,10 - 5,17 (m, 1 H), 5,01 - 5,07 (m, 1 H), 3,89 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 1,33 (s, 9 H)

29b) N-[(1-(2,4-Diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. 1-(2,4-Diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (2,57 g, 6,13 mmoles) y diisopropiletilamina (2,12 mL, 12,26 mmoles) se agitaron juntas en cloroformo seco (50 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (524  $\mu\text{L}$ , 6,13 mmoles). La mezcla se agitó durante toda la noche, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano) dio el éster puro que se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con disolución 6 molar de hidróxido sódico (5,0 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo como un sólido por trituración con hexano (680 mg, 51%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,87 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H), 7,56 - 7,68 (m, 2 H), 7,62 (nada, 2 H), 7,36 (d, 2 H), 7,26 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 5,02 (d,  $J=2,27$  Hz, 2 H), 4,15 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

### Ejemplo 30



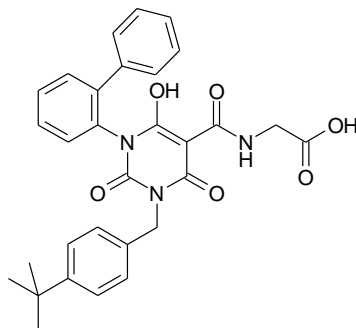
N-[(1-(2-Bromofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

30a) 1-(2-Bromofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Una mezcla de isocianato de 2-bromofenilo (1,11 g, 5,6 mmoles) y 4-*t*-butilbencilamina (1,0 ml, 5,6 mmoles) en diclorometano (100 mL) se agitó bajo argón durante 2 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (739  $\mu\text{L}$ , 7,6 mmoles) y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-35%-hexano) dio el compuesto del título (1,75 g, 72%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 7,74 (dd,  $J=7,96$ , 1,39 Hz, 1 H), 7,47 (td,  $J=7,71$ , 1,52 Hz, 1 H), 7,41 - 7,44 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 3 H), 7,28 (dd,  $J=7,83$ , 1,77 Hz, 1 H), 5,11 - 5,18 (m, 1 H), 5,02 - 5,09 (m, 1 H), 3,90 (d,  $J=6,57$  Hz, 2 H), 1,33 (s, 9 H)

30b) N-[(1-(2-Bromofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. 1-(2-Bromofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (1,7 g, 3,96 mmoles) y diisopropiletilamina (1,37 mL, 7,92 mmoles) se agitaron juntas en diclorometano seco (20 mL) y se

trataron con isocianatoacetato de etilo (338 uL, 3,96 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 horas, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (6.0 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó hasta una espuma. El compuesto del título se obtuvo como un sólido por trituración con hexano y dejándolo estar en reposo durante toda la noche (1,3 mg, 62%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,14 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 7,80 (dd,  $J=8,08$ , 1,26 Hz, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,53 (td,  $J=7,58$ , 1,26 Hz, 1 H), 7,43 (td,  $J=7,58$ , 1,77 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 4,98 - 5,08 (m, 2 H), 4,15 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

### Ejemplo 31

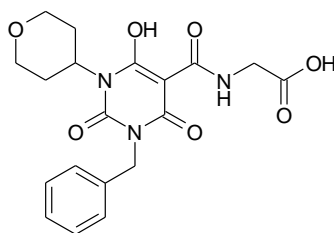


#### N-[(1-(2-Bifenilil)-3-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

31a) 1-(2-Bifenilil)-3-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Una mezcla de isocianato de 2-bifenilo (858 uL, 5,0 mmoles) y 4-*t*-butilbencilamina (881 uL, 5,0 mmoles) en diclorometano (50 mL) se agitó bajo argón durante toda la noche. Se añadió dicloruro de malonilo (486 uL, 5,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-35% – hexano) proporcionó el compuesto del título como una goma (1,86 g, 87%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 7,44 (dd,  $J=7,07$ , 2,02 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 4 H), 7,26 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H), 7,13 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H), 6,89 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H), 4,74 - 4,85 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 1,28 (s, 9 H).

31b) N-[(1-(2-Bifenilil)-3-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. 1-(2-Bifenilil)-3-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (1,8 g, 4,22 mmoles) y diisopropiletilamina (730 mL, 4,22 mmoles) se agitaron juntas en diclorometano seco (50 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (474 uL, 4,22 mmoles). La mezcla se agitó bajo argón durante toda la noche, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL) y se agitó durante 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido por trituración con una pequeña cantidad de diclorometano en hexano (1,3 mg, 58%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,09 (s ancho, 1 H), 10,01 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 5 H), 7,15 (d,  $J=6,57$  Hz, 2 H), 6,89 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 4,11 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 1,28 (s, 9 H).

### Ejemplo 32



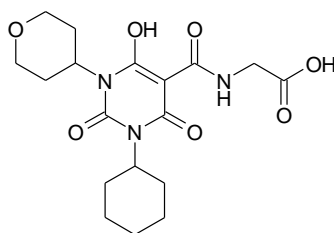
#### N-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

32a) 1-(Fenilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,4,6(1H,3H,5H) pirimidintriona. Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-4-ilamina (400 mg, 3,96 mmoles) e isocianato de bencilo (490 uL, 3,96 mmoles) en cloroformo (40 mL) se agitó bajo atmósfera inerte durante 4 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (388 uL, 4,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-40%-hexano) dio el compuesto del título (980 mg, 82%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,23 - 7,35 (m, 5 H), 4,91 (s, 2 H), 4,69 - 4,79 (m,  $J=12,06$ , 12,06, 3,92, 3,79 Hz, 1 H), 3,91 (dd,  $J=11,12$ , 4,29 Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,33 (t,  $J=11,12$  Hz, 2 H), 2,41 (cd,  $J=12,38$ , 4,55 Hz, 2 H), 1,49 (dd,  $J=12,00$ , 2,15 Hz, 2 H).



32b) *N*-{[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. 1-(Fenilmetil)-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*) pirimidintriona (970 mg, 3,21 mmoles) y diisopropiletamina (1,11 mL, 6,42 mmoles) se agitaron juntas en diclorometano seco (50 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (360  $\mu$ L, 3,21 mmoles). La mezcla se agitó bajo argón durante toda la noche, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (15 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (2,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL) y se agitó durante 4 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó hasta un sólido. El sólido se trituró con éter dietílico, se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 81 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,15 (t,  $J=4,93$  Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 5 H), 5,00 (s, 2 H), 4,86 - 4,96 (m,  $J=11,91, 11,91, 3,85, 3,66$  Hz, 1 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,93 (dd,  $J=11,12, 4,04$  Hz, 2 H), 3,37 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H), 3,32 (s, 1 H), 2,53 - 2,59 (m, 1 H), 1,55 (d,  $J=10,36$  Hz, 2 H).

### Ejemplo 33

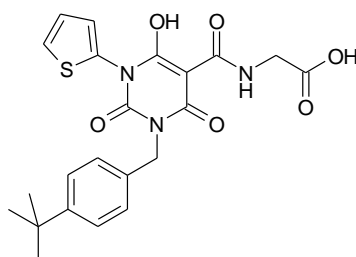


15 *N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

33a) 1-Ciclohexil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Una mezcla de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamina (400 mg, 3,96 mmoles) e isocianato de ciclohexilo (505  $\mu$ L, 3,96 mmoles) en cloroformo (40 mL) se agitó bajo atmósfera inerte durante 4 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (388  $\mu$ L, 4,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-35%-hexano) dio el compuesto del título (900 mg, 77%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,72 (tt,  $J=12,09, 3,95$  Hz, 1 H), 4,42 - 4,51 (m,  $J=12,16, 12,16, 3,60, 3,41$  Hz, 1 H), 3,91 (dd,  $J=11,12, 4,29$  Hz, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,33 (t,  $J=10,99$  Hz, 3 H), 2,42 (cd,  $J=12,38, 4,80$  Hz, 2 H), 2,15 (cd,  $J=12,51, 3,41$  Hz, 2 H), 1,77 (d,  $J=13,14$  Hz, 2 H), 1,55 - 1,65 (m, 3 H), 1,48 (dd,  $J=11,87, 2,27$  Hz, 2 H), 1,21 - 1,32 (m, 2 H), 1,12 (tt,  $J=12,85, 3,06$  Hz, 1 H).

25 33b) *N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. 1-Ciclohexil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (900 mg, 3,06 mmoles) y diisopropiletamina (1,06 mL, 6,12 mmoles) se agitaron juntas en diclorometano seco (50 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (360  $\mu$ L, 3,21 mmoles). La mezcla se agitó bajo argón durante toda la noche, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (15 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (2,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL) y se agitó durante 4 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó hasta un sólido. El sólido se trituró con éter dietílico, se recogió, se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto del título (570 mg, 47 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,19 (t,  $J=5,56$  Hz, 1 H), 4,83 - 4,94 (m, 1 H), 4,63 (t,  $J=11,49$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,93 (dd,  $J=11,12, 4,04$  Hz, 2 H), 3,30 - 3,37 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,21 - 2,33 (m, 2 H), 1,79 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,52 (d,  $J=10,61$  Hz, 2 H), 1,28 (c,  $J=12,97$  Hz, 2 H), 1,11 - 1,18 (m, 1 H).

### Ejemplo 34



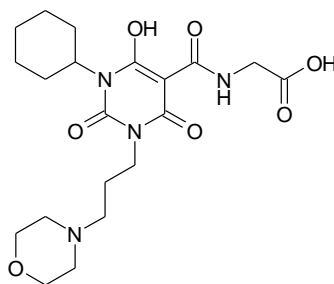
*N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

40 34a) 1-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-3-(2-tienil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Una mezcla de isocianato de 2-tienilo (970 mg, 7,76 mmoles) y 4-t-butilencilamina (1,38 mL, 7,76 mmoles) en diclorometano (100 mL) se agitó bajo atmósfera inerte durante 2 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (754  $\mu$ L, 7,76 mmoles) (se volvió oscuro en la adi-

ción) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 1,5 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. La cromatografía instantánea (acetato de etilo al 10-35%-hexano) dio el compuesto del título (274 mg, 10%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,57 (dd,  $J=5,56$ , 1,52 Hz, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 4 H), 7,04 (dd,  $J=5,43$ , 3,66 Hz, 1 H), 6,96 (dd,  $J=3,66$ , 1,39 Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

- 5 34b) *N*-([3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. 1-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-3-(2-tienil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (270 mg, 0,66 mmoles) y diisopropiletilamina (228  $\mu\text{L}$ , 1,32 mmoles) se agitaron juntas en cloroformo seco (5 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (56,4  $\mu\text{L}$ , 0,66 mmoles). La mezcla se agitó bajo argón durante toda la noche, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,5 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó, se recogió en éter dietílico y se calentó con carbón decolorante. La mezcla se filtró y se evaporó hasta una espuma. El sólido se trituró con hexano y se recogió. La HPLC preparativa (10-100acetonitrilo - agua - TFA al 0,1%) dio el compuesto del título (120 mg, 40%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,15 (s ancho, 1 H), 10,09 (s ancho, 1 H), 7,60 (dd,  $J=5,05$ , 1,77 Hz, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,26 - 7,31 (m, 2 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 4,12 - 4,19 (m, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

### Ejemplo 35

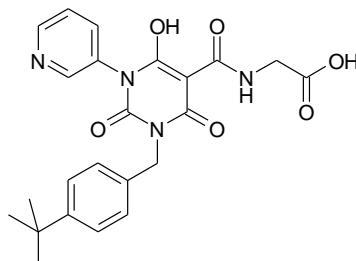


#### *N*-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[3-(4-morfolinil)propil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

- 20 35a) 1-Ciclohexil-3-[3-(4-morfolinil)propil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Una mezcla de isocianato de ciclohexilo (638 mg, 5,0 mmoles) y 3-morfolinopropilamina (730 mL, 5,0 mmoles) en diclorometano (50 mL) se agitó bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (486  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se lavó con agua, disolución de bicarbonato sódico y se evaporó. La cromatografía instantánea (metanol al 0-5%-diclorometano) proporcionó el compuesto del título (785 mg, 47%).

- 25 35b) *N*-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[3-(4-morfolinil)propil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. 1-Ciclohexil-3-[3-(4-morfolinil)propil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (785 mg, 2,32 mmoles) y diisopropiletilamina (805  $\mu\text{L}$ , 4,65 mmoles) se agitaron juntas en diclorometano seco (50 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (260  $\mu\text{L}$ , 2,32 mmoles). La mezcla se agitó bajo argón durante toda la noche, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (2,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x3), la disolución orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 10-70%-agua-TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (90 mg, 9%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,16 (s ancho, 1 H), 10,15 (s ancho, 1 H), 4,64 (t,  $J=11,62$  Hz, 1 H), 4,15 (d,  $J=3,28$  Hz, 2 H), 3,88 (t,  $J=6,44$  Hz, 6 H), 2,86 - 3,31 (m ancho, 6 H), 2,18 - 2,39 (m, 2 H), 1,90 - 2,05 (m, 2 H), 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 1,80 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 1,21 - 1,38 (m, 2 H), 1,03 - 1,20 (m, 1 H)

### 35 Ejemplo 36



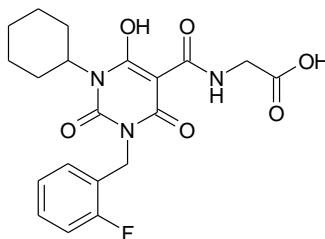
#### *N*-([3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

- 36a) 1-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-3-(3-piridinil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se agitó una mezcla de 3-isocianato piridina (622 mg, 5,18 mmoles) y 4-*t*-butilbencilamina (912  $\mu\text{L}$ , 5,18 mmoles) en diclorometano (50 mL)

durante toda la noche. La urea se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo), se recogió en metoxietanol (10 mL), se trató con malonato de dietilo (1,0 mL, 6,58 mmoles) y etóxido sódico (1,0 mL de una disolución 21 molar en etanol) y se calentó a reflujo durante 24 horas en una atmósfera inerte. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La disolución orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (10-100% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (340 mg, 19%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,62 (dd,  $J=4,80$ , 1,52 Hz, 1 H), 8,48 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H), 7,57 (dd,  $J=8,21$ , 4,93 Hz, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 4 H), 3,55 (s, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

36b) *N*-[3-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. 1-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-3-(3-piridinil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintrona (340 mg, 0,96 mmoles) y diisopropiletilamina (334  $\mu\text{L}$ , 1,93 mmoles) se agitaron juntas en cloroformo seco (25 mL) y se trataron con isocianatoacetato de etilo (108  $\mu\text{L}$ , 0,96 mmoles). La mezcla se agitó bajo argón durante toda la noche, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (2,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2), la disolución orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo sólido se suspendió en etanol caliente, se recogió y recristalizó en etanol - agua para dar el compuesto del título (100 mg, 23%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 8,62 (dd,  $J=4,67$ , 1,39 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,86 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H), 7,55 (dd,  $J=8,08$ , 4,80 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 4 H), 5,00 (s, 2 H), 4,11 - 4,19 (m, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

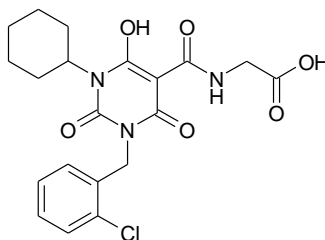
### Ejemplo 37



#### *N*-((1-Ciclohexil-3-[(2-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

37a) *N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo. Se añadió gota a gota isocianatoacetato de etilo (9,7 mL, 86,32 mmoles) en diclorometano (80 mL) a una disolución de 1-ciclohexilpirimidintrona (16,5 g, 78,5 mmoles) y diisopropiletilamina (27,2 mL, 157 mmoles) en diclorometano (120 mL). La mezcla se agitó durante 3 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 molar, causando que el compuesto del título precipitase. El sólido se recogió y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar. El sólido se suspendió en éter dietílico, se recogió, se lavó con éter dietílico y hexano, a continuación se secó para dar el compuesto del título (23 g, 86 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,92 (s ancho, 1 H), 9,91 (s ancho, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,15 (c,  $J=6,99$  Hz, 4 H), 2,26 (d,  $J=11,62$  Hz, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,50 - 1,68 (m, 3 H), 1,17 - 1,36 (m, 5 H), 1,11 (c,  $J=13,05$  Hz, 1 H)

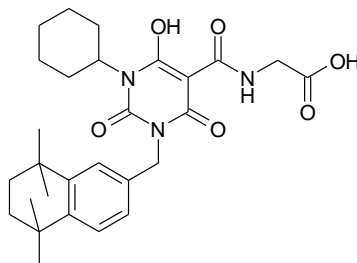
37b) *N*-[(1-Ciclohexil-3-[(2-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2-fluorobencilo (380 mg, 2,0 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (163 mg, 39 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,09 (s ancho, 1 H), 10,13 (s ancho, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 3 H), 5,05 (s, 2 H), 4,64 (t,  $J=12,13$  Hz, 1 H), 4,10 - 4,16 (m, 2 H), 2,26 (cd,  $J=12,38$ , 2,78 Hz, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 1,28 (c,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 1 H).

**Ejemplo 38**N-((3-((2-clorofenil)metil))-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

5 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2-clorobencilo (300 mg, 1,5 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (193 mg, 44 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,13 (s ancho, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,05 - 7,09 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,65 (t, *J*=11,87 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 2,20 - 2,30 (m, 2 H), 1,79 (d, *J*=13,14 Hz, 2 H), 1,59 - 1,69 (m, 3 H), 1,28 (c, *J*=12,97 Hz, 2 H), 1,06 - 1,16 (m, 1 H).

10

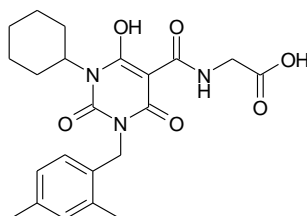
15

**Ejemplo 39**N-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-((5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil))-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

20 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y 6-(bromometil)-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (250 mg, 0,89 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (156 mg, 35 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s ancho, 1 H), 7,24 (dd, *J*=4,80, 3,28 Hz, 2 H), 6,98 (dd, *J*=8,21, 1,39 Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,66 (t, *J*=11,87 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 2,19 - 2,36 (m, 2 H), 1,79 (d, *J*=12,63 Hz, 2 H), 1,62 (s, 7 H), 1,01 - 1,37 (m, 15 H).

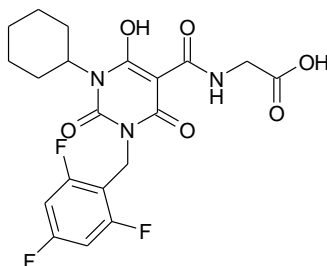
25

30

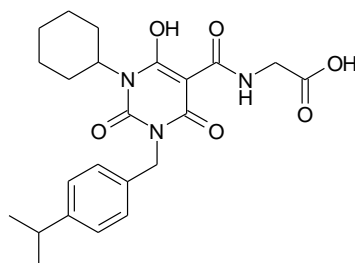
**Ejemplo 40**

*N*-[(1-Ciclohexil-3-[(2,4-dimetilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2,4-dimetilbencilo (400 mg, 2,0 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (173 mg, 40 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,15 (s ancho, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,18 - 2,29 (m, 5 H), 1,78 (d, *J*=13,14 Hz, 2 H), 1,62 (d, *J*=10,36 Hz, 3 H), 1,28 (c, *J*=12,72 Hz, 2 H), 1,12 (t, *J*=12,88 Hz, 1 H).

**Ejemplo 41**15 *N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

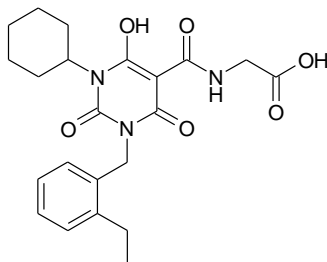
Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo (337 mg, 1,5 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (240 mg, 53 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,06 (s ancho, 1 H), 10,08 (s ancho, 1 H), 7,11 - 7,19 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,61 (t, *J*=12,00 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,19 - 2,30 (m, *J*=12,25, 12,25, 12,13, 2,53 Hz, 2 H), 1,78 (d, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,59 (t, *J*=13,01 Hz, 3 H), 1,28 (c, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 1 H).

**Ejemplo 42**30 *N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[(4-(1-metiletil)fenil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (1,0 g, 7,24 mmoles) y cloruro de 4-isopropilbencilo (250 mg, 1,5 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (161 mg, 36 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 4 H), 4,95 (s, 2 H), 4,64 (t, *J*=11,37 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 2,79 - 2,90 (m, *J*=6,86,

6,86, 6,86, 6,86, 6,86, 6,86 Hz, 1 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,62 (d,  $J=11,12$  Hz, 3 H), 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,09 - 1,20 (m, 7 H).

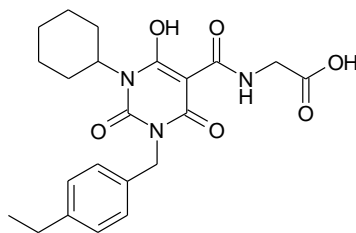
#### Ejemplo 43



#### 5 *N*-((1-Ciclohexil-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (680 mg, 2,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (2.0 g, 14,46 mmoles) y una mezcla de cloruros de 2- y 4-isopropilbencilo (464 mg, 3,0 mmoles) en dimetilacetamida (8.0 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se separó por HPLC preparativa (80% de acetonitrilo-agua-0,1% de TFA), para dar a) *N*-((1-ciclohexil-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etilo (100 mg, 11%) y b) *N*-((1-ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etilo (300 mg, 33%). El producto a) se disolvió en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (58 mg, 62 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,00 (s ancho, 1 H), 10,15 (s ancho, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 6,88 (d,  $J=7,58$  Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,65 (t,  $J=11,75$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 2,72 (c,  $J=7,49$  Hz, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 3 H), 1,23 - 1,35 (m, 2 H), 1,20 (t,  $J=7,58$  Hz, 3 H), 1,04 - 1,17 (m, 1 H).

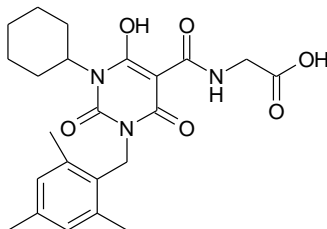
#### 20 Ejemplo 44



#### *N*-((1-Ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

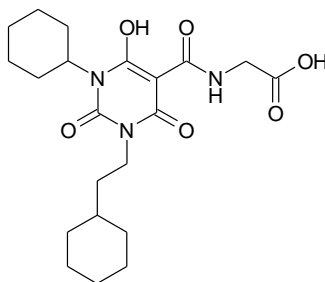
El *N*-((1-ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicinato de etilo (producto b del ejemplo 43) se disolvió en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (195 mg, 69 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,13 (s ancho, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,13 - 7,18 (m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,64 (t,  $J=11,62$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,56 (c,  $J=7,58$  Hz, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,13$  Hz, 2 H), 1,61 (d,  $J=10,36$  Hz, 3 H), 1,28 (c,  $J=12,72$  Hz, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 4 H).

#### Ejemplo 45

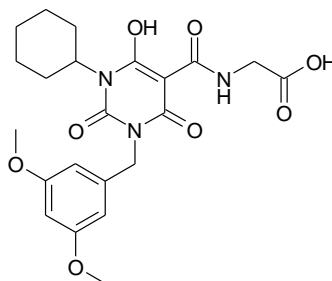


*N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (1.0 g, 7,24 mmoles) y cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo (339 mg, 1,5 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (61 mg, 13 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 4,59 (t, *J*=12,00 Hz, 1 H), 4,08 - 4,14 (m, 2 H), 2,21 - 2,29 (m, 8 H), 2,14 - 2,20 (m, 4 H), 1,77 (d, *J*=12,63 Hz, 2 H), 1,52 - 1,64 (m, 3 H), 1,27 (c, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H).

**Ejemplo 46***N*-[(1-Ciclohexil-3-(2-ciclohexiletíl)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

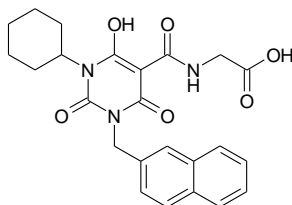
Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (1.0 g, 7,24 mmoles) y bromuro de 2-ciclohexiletilo (287 mg, 1,5 mmoles) en dimetilacetamida (8 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en tolueno dio el compuesto del título (180 mg, 42%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,15 (s ancho, *J*=5,43, 5,43 Hz, 1 H), 4,63 (t, *J*=11,62 Hz, 1 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 3,72 - 3,88 (m, 2 H), 2,18 - 2,36 (m, 2 H), 1,50 - 1,87 (m, 10 H), 1,35 - 1,47 (m, 2 H), 1,04 - 1,35 (m, 7 H), 0,91 (c, *J*=11,62 Hz, 2 H).

**Ejemplo 47***N*-[(3-[(3,5-Bis(metiloxi)fenil)metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (1.5 g, 11 mmoles) y bromuro de 3,5-dimetoxibencilo (300 mg, 1,3 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) y disolución de hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en tolueno dio el compuesto del título (190 mg, 41%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H), 6,40 (s, 3 H), 4,92 (s, 2 H), 4,64 (t, *J*=11,87 Hz, 1 H), 4,09 - 4,17 (m, 2 H), 3,70 (s,

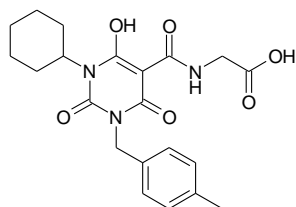
6 H), 2,26 (s, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,62 (d,  $J=11,62$  Hz, 3 H), 1,28 (c,  $J=13,05$  Hz, 2 H), 1,06 - 1,17 (m, 1 H).

#### Ejemplo 48



#### 5 N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (100 mg, 0,29 mmoles), 2-bromometilnaftaleno (195 mg, 0,88 mmoles) y 2-*terc*-butilimino-2-dietilamina-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina enlazada a polímero (pol-BEMP, 0,88 mmoles) en DMF (3 mL) se calentó en un sintetizador de microondas a 120°C durante 20 minutos. Después de enfriar, la mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con diclorometano (3 X 3 mL). El filtrado combinado se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo-hexano) para obtener el éster intermedio deseado. El éster bruto se disolvió en etanol (4 mL) y NaOH acuosa 1M (1 mL) y la disolución se agitó durante 2 horas, a continuación se neutralizó por adición de HCl acuoso 1M. El sólido se recogió, se lavó con agua (3 X 4 mL) y se secó a vacío durante toda la noche para dar el compuesto del título (77 mg, 29%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,42 (m, 4 H) 1,56 - 1,72 (m, 3 H) 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 2,26 - 2,44 (m, 2 H) 4,24 (dd,  $J=2,2, 5,7$  Hz, 2 H) 4,64 - 4,84 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,55 (dt,  $J=2,1, 8,3$  Hz, 1 H) 7,75 - 7,90 (m, 4 H) 10,21 - 10,34 (m, 1 H)

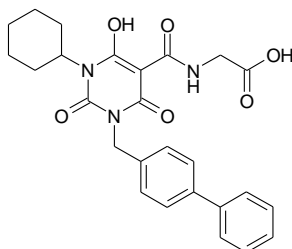


#### Ejemplo 49

#### N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[(4-metilfenil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Utilizando bromuro de 4-metilbencilo en lugar de 2-bromometilnaftileno, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 27% (67 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 48. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,10 - 1,43 (m, 4 H) 1,52 - 1,72 (m, 3 H) 1,76 - 1,93 (m, 2 H) 2,20 - 2,43 (m, 5 H) 4,22 (dd,  $J=3,4, 5,7$  Hz, 2 H) 4,64 - 4,82 (m, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 10,15 - 10,36 (m, 1 H)

#### Ejemplo 50

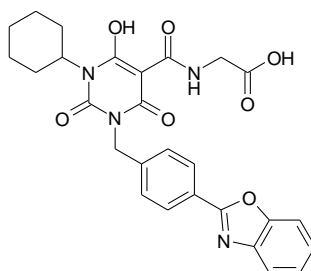


#### 25 N-[(3-(4-Bifenilmetil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Utilizando 4-bromometilbifenilo en lugar de 2-bromometilnaftileno, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 17% (48 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 48. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,45 (m, 3 H) 1,55 - 1,75 (m, 3 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 2,24 - 2,46 (m, 2 H) 4,23 (dd,  $J=3,4, 5,7$  Hz, 2 H) 4,62 - 4,92 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 5,42 - 5,97 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 7,46 - 7,61 (m, 6 H) 10,14 - 10,42 (m, 1 H)

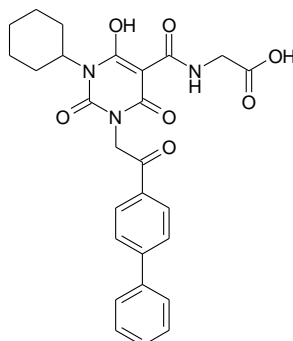
30



**Ejemplo 51**

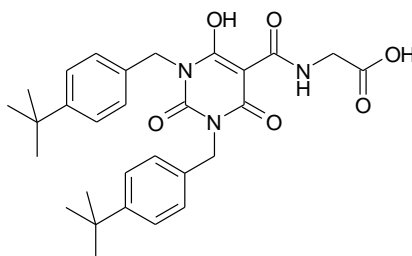
5 *N*-[(3-{[4-(1,3-Benzoxazol-2-yl)fenil]metil}-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Utilizando 2-[4-(bromometil)fenil]-1,3-benzoxazol en lugar de 2-bromometilnaftileno, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 10% (30 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 48. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,11 - 1,42 (m, 3 H) 1,57 - 1,72 (m, 3 H) 1,74 - 1,91 (m, 2 H) 2,27 - 2,43 (m, 2 H) 4,16 (dd,  $J=3,4, 5,7$  Hz, 2 H) 4,67-4,95 (m, 3 H) 5,09-5,23 (m, 2 H) 7,32-7,42 (m, 3 H) 7,53-7,62 (m, 3 H) 7,74-7,79 (m, 1 H) 8,18-8,27 (m, 1 H) 10,22-10,42 (m, 1 H)

**Ejemplo 52**

15 *N*-[(3-[2-(4-Bifenilil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Utilizando 2-bromo-4'-fenilacetofenona en lugar de 2-bromometilnaftileno, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 8% (24 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 48. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,11 - 1,27 (m, 1 H) 1,27 - 1,43 (m, 2 H) 1,59 - 1,78 (m, 3 H) 1,78 - 1,20 (m, 2 H) 2,25 - 2,43 (m, 2 H) 4,15 - 4,31 (m, 2 H) 4,62 - 4,87 (m, 1 H) 5,36 - 5,42 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 8,08 (d,  $J=8,3$  Hz, 2 H) 10,07 - 10,42 (m, 1 H)

**Ejemplo 53**

20 *N*-[(1,3-Bis{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

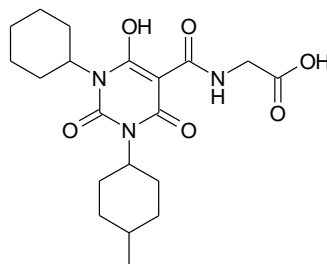
53a) *N,N*-Bis{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}urea. Se añadió difosgeno (725  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) a una disolución de 4-*t*-butilbencilamina (880  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) en acetato de etilo (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Precipitó un sólido y después la mezcla se calentó a 70°C hasta que el sólido se disolvió. Después de agitar durante 1 hora, se añadió 4-*t*-butilbencilamina (880  $\mu\text{L}$ , 5,0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,75  $\mu\text{L}$ ) y la mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se

secó y se evaporó hasta un aceite que solidificó dejándolo estar en reposo durante toda la noche para dar el compuesto del título (710 mg, 40%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,30 - 7,38 (m, 4 H), 7,17 (d,  $J=8,34$  Hz, 4 H), 6,34 (t,  $J=5,94$  Hz, 2 H), 4,18 (d,  $J=5,81$  Hz, 4 H), 1,27 (s, 18 H).

5 53b) 1,3-Bis{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se añadió dicloruro de malonilo (195  $\mu\text{L}$ , 2,0 mmoles) a una disolución agitada de *N,N*-bis{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}urea en diclorometano (80 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, y se purificó por cromatografía instantánea (0-30% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (700 mg, 84%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,29 - 7,35 (m, 4 H), 7,21 - 7,29 (m, 4 H), 4,87 (s, 4 H), 3,86 - 3,93 (s, 2 H), 1,25 (s, 18 H).

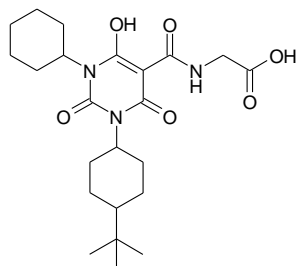
10 53c) *N*-[1,3-Bis{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Se agitó una mezcla de 1,3-bis{[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil}-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (700 mg, 1,66 mmoles) y diisopropiletilamina (574  $\mu\text{L}$ , 3,32 mmoles) en diclorometano (50 mL) y se trató con isocianatoacetato de etilo (202  $\mu\text{L}$ , 1,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas, después se calentó para completar la reacción. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se evaporó, se recogió en etanol - disolución de hidróxido sódico 6 molar, se agitó y se calentó suavemente para completar la hidrólisis. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se evaporaron y se obtuvo el sólido a partir del etanol acuoso para dar el compuesto del título (700 mg, 81%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,67 (s, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 4 H), 7,16 (d,  $J=8,59$  Hz, 4 H), 4,94 (s, 4 H), 3,42 (d,  $J=4,04$  Hz, 2 H), 1,25 (s, 18 H).

### Ejemplo 54



20 *N*-[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(4-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

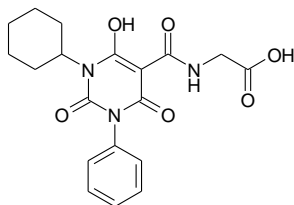
Se añadió gota a gota una disolución de isocianato de ciclohexilo (1252 mg, 10 mmoles) en diclorometano (20 mL) a una disolución de 4-metilciclohexilamina (1132 mg, 10 mmoles) en diclorometano (100 mL). Se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) junto con cloruro de malonilo (10 mmol). La mezcla se calentó en un sintetizador de microondas (80°C/20 min). Se evaporaron todos los productos volátiles y el residuo se disolvió en cloroformo (10 mL) junto con isocianatoacetato de etilo (10 mmol), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo-hexano) para obtener el éster intermedio. El éster se disolvió en una mezcla de etanol 1M (1 mL) y NaOH acuoso 1M (1 mL). La disolución se agitó durante 2 horas y se neutralizó por adición de HCl acuoso 1M. El sólido se recogió, se lavó con agua (3 X 4 mL) y se secó a vacío durante toda la noche para dar el compuesto del título (443 mg, 11%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,85 - 0,96 (m, 2 H) 1,10 - 1,13 (m, 3 H) 1,16 - 1,50 (m, 6 H), 1,53 - 1,72 (m, 6 H) 1,73 - 1,89 (m, 3 H) 2,25 - 2,47 (m, 3 H) 2,50 - 2,66 (m, 1 H) 4,01 - 4,08 (m, 1 H) 4,23 (d,  $J=5,8$  Hz, 1 H) 4,60 - 4,82 (m, 2 H) 10,25 - 10,36 (m, 1 H)



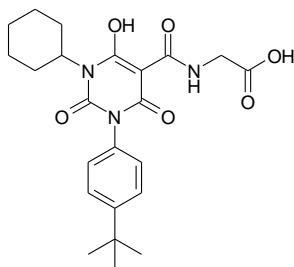
### 35 Ejemplo 55

*N*-[1-Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Utilizando 4-*terc*-butilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 21% (931 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,94 (m, 13 H) 1,03 - 1,45 (m, 6 H) 1,45 - 1,77 (m, 5 H) 1,77 - 1,97 (m, 3 H) 2,18 - 2,48 (m, 3 H) 4,01 - 4,10 (m, 1 H) 4,24 (d,  $J=5,6$  Hz, 1 H) 4,58 - 4,82 (m, 2 H) 10,26 - 10,36 (m, 1 H)

**Ejemplo 56***N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

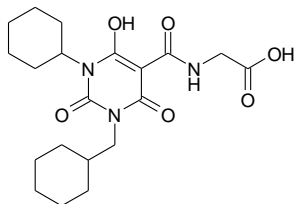
- 5 Utilizando anilina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 5% (198 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,02 - 1,46 (m, 5 H) 1,54 - 1,78 (m, 3 H) 1,78 - 1,98 (m, 2 H) 2,26 - 2,47 (m, 2 H) 4,21 (dd,  $J=5,8, 19$  Hz, 2 H) 4,69 - 4,87 (m, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 3 H) 10,06 - 10,42 (m, 1 H)

**Ejemplo 57**

10

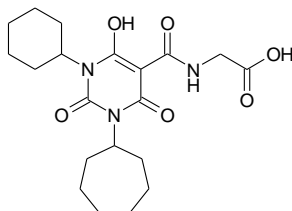
*N*-[(1-Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetilet)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

- 15 Utilizando 4-*terc*-butilanilina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 7% (321 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,09 - 1,24 (m, 1 H) 1,26 - 1,43 (m, 13 H) 1,58 - 1,77 (m, 3 H) 1,78 - 1,91 (m, 2 H) 2,27 - 2,49 (m, 2 H) 4,22 (dd,  $J=14,7, 20,2$  Hz, 2 H) 4,68 - 4,88 (m, 1 H) 7,16 (dd,  $J=8,6, 14,4$  Hz, 2 H) 7,51 (dd,  $J=14,4$  Hz, 2 H) 10,10 - 10,42 (m, 1 H)

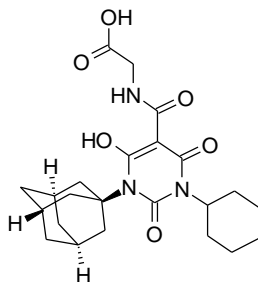
**Ejemplo 58***N*-[(1-Ciclohexil-3-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

- 20 Utilizando ciclohexilmetilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 22% (442 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,85 - 1,11 (m, 2 H) 1,11 - 1,28 (m, 5 H) 1,28 - 1,48 (m, 2 H) 1,55 - 1,79 (m, 10 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 2,35 (dc,  $J=3,0, 12,4$  Hz, 2 H) 3,76 (d,  $J=1,4, 7,2$  Hz, 2 H) 4,24 (dd,  $J=3,0, 7,2$  Hz, 2 H) 4,65 - 4,83 (m, 1 H) 10,17 - 10,33 (m, 1 H)

25

**Ejemplo 59***N*-[(3-Cicloheptil-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

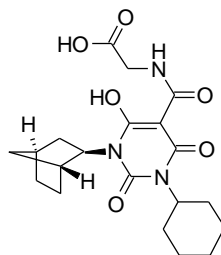
- 5 Utilizando cicloheptilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 29% (583 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,03 - 1,19 (m, 2 H) 1,19 - 1,34 (m, 3 H) 1,34 - 1,84 (m, 14 H) 2,14 - 2,36 (m, 4 H) 3,17 (s, 1 H) 4,06 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 4,56 - 4,71 (m, 1 H) 4,73 - 4,89 (m, 1 H) 10,11 - 10,23 (m, 1 H)

**Ejemplo 60**

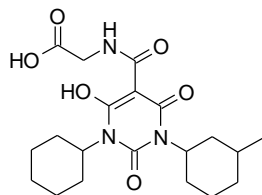
- 10 *N*-[(3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-triciclo[3,3,1,1]<sup>3,7</sup>dec-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Utilizando hidrocloreuro de 1-admantanamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 3% (66 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,12 - 1,43 (m, 4 H) 1,54 - 1,88 (m, 12 H) 2,03 - 2,20 (m, 3 H) 2,23 - 2,28 (m, 2 H) 2,45 - 2,57 (m, 6 H) 4,21 (d,  $J=5,8$  Hz, 2 H) 4,50 - 4,70 (m, 1 H) 10,16 - 10,31 (m, 1 H)

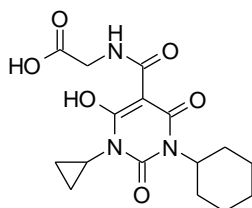
- 15 **Ejemplo 61**

*N*-[(1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-il]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

- 20 Utilizando exo-2-aminonorborno en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 30% (604 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 - 1,34 (m, 9 H) 1,35 - 1,67 (m, 6 H) 1,67 - 1,84 (m, 3 H) 2,20 - 2,36 (m, 4 H) 4,01 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 4,55 - 4,72 (m, 2 H) 10,11 - 10,20 (m, 1 H)

**Ejemplo 62**N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(3-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

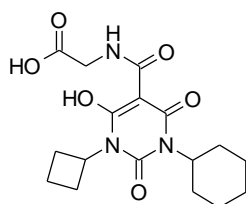
5 Utilizando 3-metilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 41% (836 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (d,  $J=6,6$  Hz, 3 H) 0,97 - 1,48 (m, 8 H) 1,49 - 1,67 (m, 6 H) 1,69 - 1,86 (m, 3 H) 2,08 - 2,37 (m, 4 H) 4,06 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 4,55 - 4,76 (m, 2 H) 10,12 - 10,26 (m, 1 H)

**Ejemplo 63**

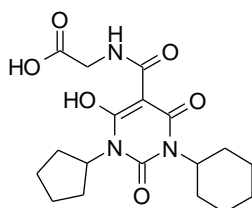
10

N-[(3-Ciclohexil-1-ciclopropil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

15 Utilizando ciclopropilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 20% (351 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 1,12 - 1,28 (m, 4H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H), 1,57 - 1,80 (m, 6 H), 1,80 - 1,89(m, 1 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 3,76 (d,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 4,24 (dd,  $J=5,6, 3,5$  Hz, 2 H), 4,66 - 4,82 (m, 1 H), 10,21 - 10,31 (m, 1 H).

**Ejemplo 64**N-[(1-Ciclobutil-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

20 Utilizando ciclobutilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 23% (424 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,14-1,46 (m, 4 H) 1,56 - 1,98 (m, 7 H) 2,14 - 2,46 (m, 4 H) 2,80 - 3,00 (m, 2 H) 4,24 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 4,58 - 4,83 (m, 1 H) 5,08 - 5,33 (m, 2 H) 10,22 - 10,32 (m, 1 H)

**Ejemplo 65**

25 N-[(3-Ciclohexil-1-ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

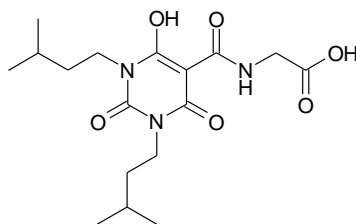
**Procedimiento 1**

65.1 Utilizando ciclopentilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 19% (357 mg) siguiendo en general los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,14 - 1,45 (m, 4 H) 1,52 - 1,73 (m, 5 H) 1,75 - 2,00 (m, 7 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,24 - 2,43 (m, 2 H) 4,24 (dd, *J*=1,3, 5,8 Hz, 2 H) 4,64 - 4,82 (m, 1 H) 5,11 - 5,38 (m, 1 H) 10,23 - 10,35 (m, 1 H)

**Procedimiento 2**

65.2a) 1-Ciclohexil-3-ciclopentil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató isocianato ciclohexilo (14,7 g, 117,34 mmoles) en diclorometano (500 mL) bajo argón con una disolución de ciclopentilamina (11,58 mL, 117,34 mmoles) en diclorometano (300 mL) y se agitó durante toda la noche dar una suspensión espesa de la urea. Se añadió dicloruro de malonilo (12,55 mL, 129 mmoles) en diclorometano (200 mL) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 3,5 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. La cristalización en etanol y la cromatografía instantánea de los licores (hexano a acetato de etilo) dio el compuesto del título (18,9 g, 58%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,96 - 5,12 (m, 1 H), 4,46 (tt, *J*=12,13, 3,54 Hz, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 2,15 (ddd, 2 H), 1,67 - 2,00 (m, 8 H), 1,41 - 1,66 (m, 5 H), 1,27 (m, 2 H), 1,11 (m, 1 H).

65.2b) *N*-[(1-Ciclohexil-3-ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Se añadió isocianatoacetato de etilo (8,33 mL, 74,3 mmoles) a una mezcla de 1-ciclohexil-3-ciclopentil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (18,8 g, 67,54 mmoles) y diisopropiletilamina (23,53 mL, 135,08 mmoles) en diclorometano (800 mL) y se agitó durante 2 horas. Se añadió la mezcla de reacción de un desarrollo anterior (aprox. 25% de escala). La mezcla de reacción combinada se lavó con ácido clorhídrico 2 molar (2 x 1,0 L) y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (200 mL) y se trató con hidróxido sódico 3,0 molar (100 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (500 mL) y la mezcla se aciduló con ácido clorhídrico 6 molar (200 mL), se añadió agua (500 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL) y la disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar. La disolución orgánica se secó y se evaporó hasta un residuo sólido que se recristalizó en ácido acético (300 mL) para proporcionar el compuesto del título (15,5 g, 49%). Pf 222-224°C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,08 (s, 1 H), 10,17 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H), 5,08 - 5,33 (m, 1 H), 4,63 (t, *J*=12,25 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,18 - 2,36 (m, 2 H), 1,93 - 2,06 (m, 2 H), 1,69 - 1,91 (m, 6 H), 1,46 - 1,68 (m, 5 H), 1,28 (c, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,12 (c, *J*=13,05 Hz, 1 H).

**Ejemplo 66***N*-[(6-Hidroxi-1,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

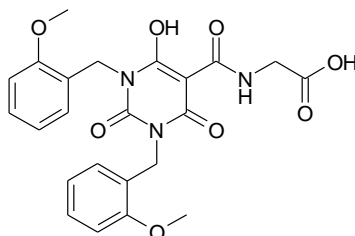
66a) *N,N*-Bis(3-metilbutil)urea. Se añadió isoamilamina (1,4 mL, 12 mmoles) a una disolución de [1,3]oxatiolo[4,5-*b*]piridin-2-ona (765 mg, 5,0 mmoles) en acetato de etilo (15 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, el sólido se recogió, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (1,1g, 91%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,86 (s ancho, 2 H), 3,20 (td, *J*=7,33, 5,81 Hz, 4 H), 1,61 - 1,72 (m, *J*=13,39, 6,69, 6,69, 6,69 Hz, 2 H), 1,40 - 1,48 (m, 4 H), 0,93 (d, *J*=6,57 Hz, 12 H).

66b) 1,3-Bis(3-metilbutil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añadió cloruro de malonilo etil éster (768 uL, 6,0 mmoles) a una disolución de *N,N*-bis(3-metilbutil)urea (1,1 g, 5,5 mmoles) en cloroformo (70 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó para dar 3-((3-metilbutil){(3-metilbutil)amino}carbonil)amino-3-oxopropanoato de etilo. El intermedio se disolvió en etanol (30 mL), DBU (900 uL, 6 mmoles) y se calentó a 70°C durante 5 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó para dar el compuesto del título (1,2 g, 81%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,65 - 3,78 (m, 3 H), 1,56 (dt, *J*=20,02, 13,33, 6,57 Hz, 1 H), 1,32 - 1,44 (m, 2 H), 0,90 (d, *J*=6,57 Hz, 6 H).

66c) *N*-[(6-Hidroxi-1,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Una mezcla de 1,3-bis(3-metilbutil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (1,2 g, 4,47 mmoles) y diisopropiletilamina (1,56 mL, 8,94 mmoles) se agitó en diclorometano (30 mL) y se trató con isocianatoacetato de etilo (501 uL, 4,47 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se evaporó, se recogió en etanol - hidróxido sódico 6 molar y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo (x2). Los extractos se

lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. El compuesto del título se recrystalizó en ácido acético (430 mg, 26%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,09 (s ancho, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 3,77 - 3,86 (m, 4 H), 1,51 - 1,62 (dt,  $J=13,29, 6,59, 6,59, 6,59, 6,59$  Hz, 2 H), 1,42 (c,  $J=7,07$  Hz, 4 H), 0,91 (d,  $J=6,57$  Hz, 12 H).

## 5 Ejemplo 67

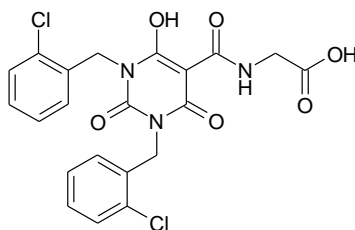


### N-[(6-Hidroxi-1,3-bis[2-(metiloxi)fenil]metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

67a) 1,3-Bis[2-(metiloxi)fenil]metil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añadió isocianato de 2-metoxibencilo (923  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) a una disolución de 2-metoxibencilamina (775  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) en cloroformo (100 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de malonilo etil éster (768  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. Se añadió DBU (1,0 mL) y la mezcla se calentó durante 1 hora más. La mezcla se enfrió y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido por trituración en éter dietílico (1,65 g, 75%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,22 (t, 2 H), 7,15 (d,  $J=7,58$  Hz, 2 H), 6,98 (d,  $J=7,58$  Hz, 2 H), 6,86 (t, 2 H), 4,88 (s, 4 H), 3,81 (s, 6 H), 3,79 - 3,80 (s, 2 H).

67b) N-[(6-hidroxi-1,3-bis[2-(metiloxi)fenil]metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 1,3-bis[2-(metiloxi)fenil]metil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (1,64 g, 4,45 mmoles) y diisopropiltilamina (1,56 mL, 8,94 mmoles) se agitó en diclorometano (30 mL) y se trató con isocianatoacetato de etilo (500  $\mu\text{L}$ , 4,45 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se evaporó, se recogió en etanol - hidróxido sódico 6 molar y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo (x2). Los extractos se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. El compuesto del título se recrystalizó en ácido acético (1,0 g, 48%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12,51 (s ancho, 1 H), 10,11 (t,  $J=4,93$  Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,00 (d,  $J=7,83$  Hz, 2 H), 6,86 - 6,96 (m, 4 H), 5,00 (s, 4 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 3,82 (s, 6 H).

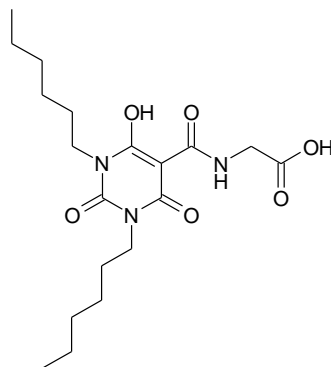
## Ejemplo 68



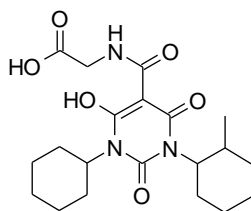
### N-[(1,3-Bis[2-clorofenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

68a) 1,3-Bis[2-clorofenil]metil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añadió isocianato de 2-clorobencilo (875  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) a una disolución de 2-clorobencilamina (725  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) en cloroformo (100 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de malonilo etil éster (768  $\mu\text{L}$ , 6,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. Se añadió DBU (1,0 mL) y la mezcla se calentó durante 1 hora más. La mezcla se enfrió y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó hasta un aceite (2,0 g, 88%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,45 - 7,49 (m, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 4 H), 4,98 (s, 4 H), 4,02 (s, 2 H).

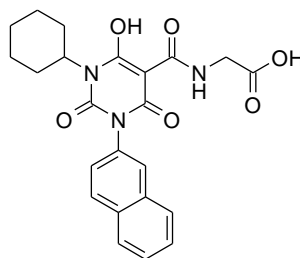
68b) N-[(1,3-Bis[2-clorofenil]metil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 1,3-bis[2-clorofenil]metil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (2,0 g, 5,3 mmoles) y diisopropiltilamina (1,85 mL, 10,6 mmoles) se agitó en diclorometano (35 mL) y se trató con isocianatoacetato de etilo (594  $\mu\text{L}$ , 5,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 horas, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se evaporó, se recogió en etanol - hidróxido sódico 6 molar y se agitó durante toda la noche. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo (x2). Los extractos se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. El compuesto del título se recrystalizó en ácido acético (1,59 g, 62%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,06 (s ancho, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 7,41 - 7,60 (m, 2 H), 7,30 (dd,  $J=5,81, 3,28$  Hz, 4 H), 7,21 (dd,  $J=5,31, 3,79$  Hz, 2 H), 5,09 (s, 4 H), 4,15 (s, 2 H).

**Ejemplo 69****N-[(1,3-Dihexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina**

5 Se añadió isocianato de hexilo (728 uL, 5,0 mmoles) a una disolución de *n*-hexilamina (660 uL, 5,0 mmoles) en diclorometano (100 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (486 uL, 5,0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se redisolvió en diclorometano (50 mL) y diisopropiletilamina (1,73 mL, 10 mmoles) y la mezcla se trató con isocianatoacetato de etilo (561 uL, 5,0 mmoles). Después de agitar durante toda la noche la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (2.0 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El producto bruto se suspendió en hexano para proporcionar el compuesto del título (890 mg, 45%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,10 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 4 H), 1,53 (s, 4 H), 1,26 (s, 12 H), 0,82 - 0,90 (m, 6 H).

**Ejemplo 70****N-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina**

20 Utilizando 2-metilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 19% (390 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,68 - 0,84 (m, 3 H) 1,14 - 1,43 (m, 8 H) 1,53 - 1,76 (m, 5 H) 1,76 - 1,90 (m, 4 H) 2,14 - 2,43 (m, 3 H) 4,18 - 4,27 (m, 2 H) 4,38 - 4,54 (m, 1 H) 4,62 - 4,87 (m, 2 H) 10,21 - 10,43 (m, 1 H)

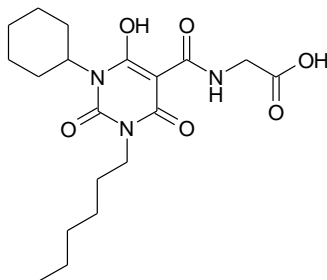
**Ejemplo 71****N-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina**

25 Utilizando 2-aminonaftaleno en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 0,6% (12,9 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 - 1,19 (m, 1 H) 1,27 - 1,46 (m, 2 H) 1,57 - 1,93 (m, 6 H) 2,26 - 2,48 (m, 2 H) 4,06 - 4,21 (m, 1 H) 4,23 (d, *J*=5,6



Hz, 1 H) 4,72 - 4,91(m, 1 H) 7,39 (dd,  $J=1,0, 7,3$  Hz, 1 H) 7,47 - 7,65 (m, 4 H) 7,84 - 8,03 (m, 2 H) 10,21 (t,  $J=5,6$  Hz, 1 H)

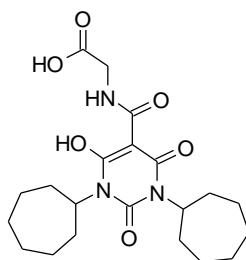
### Ejemplo 72



#### 5 N-[(1-Ciclohexil-3-hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonyl]glicina

Se añadió isocianato de ciclohexilo (635  $\mu$ L, 5,0 mmoles) a una disolución de *n*-hexilamina (660  $\mu$ L, 5,0 mmoles) en diclorometano (100 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió dicloruro de malonilo (486  $\mu$ L, 5,0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 1 hora. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se redisolvió en diclorometano (50 mL) y diisopropiletilamina (1,73 mL, 10 mmoles) y la mezcla se trató con isocianatoacetato de etilo (561  $\mu$ L, 5,0 mmoles). Después de agitar durante toda la noche la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (2.0 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó hasta un aceite marrón. El producto bruto puso en un frigorífico durante toda la noche en hexano para proporcionar algún sólido. Los licores se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo-agua-0,1% de TFA) para dar material adicional que se combinó con el sólido previamente obtenido y se recrystalizó en etanol-agua para dar el compuesto del título (480 mg, 24%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,09 (s ancho, 1 H), 10,15 (t,  $J=5,56$  Hz, 1 H), 4,53 - 4,73 (m, 1 H), 4,05 - 4,18 (m, 2 H), 3,78 (t, 2 H), 2,16 - 2,36 (m, 2 H), 1,79 (d,  $J=12,38$  Hz, 2 H), 1,42 - 1,71 (m, 5 H), 1,26 (s, 8 H), 1,03 - 1,19 (m, 1 H), 0,79 - 0,92 (m, 3 H).

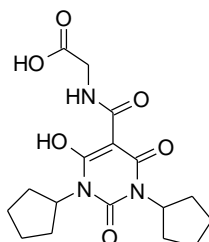
### 20 Ejemplo 73



#### N-[(1,3-Dicicloheptil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonyl]glicina

Utilizando cicloheptilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina e isocianato de cicloheptilo en lugar de isocianato de ciclohexilo, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 7% (142,6 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,19 - 1,36 (m, 2 H) 1,37 - 1,92 (m, 17 H) 2,20 - 2,42 (m, 6 H) 4,15 (d,  $J=5,8$  Hz, 2 H) 4,69 - 5,03 (m, 3 H) 10,20 - 10,46 (m, 1 H)

### Ejemplo 74

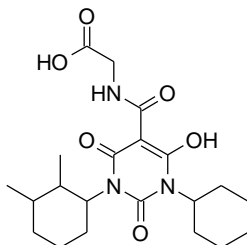


*N*-[[1,3-Diciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

#### Procedimiento 1

5 Utilizando ciclopentilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina e isocianato de ciclopentilo en lugar de isocianato de ciclohexilo, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 14% (263 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,50 - 1,66 (m, 4 H) 1,75 - 1,88 (m, 4 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 2,01 - 2,16 (m, 4 H) 2,56 - 2,71 (m, 1 H) 3,06 - 3,27 (m, 1 H) 4,14 (d,  $J=5,6$  Hz, 2 H) 5,12 - 5,40 (m, 2 H) 10,28 - 10,41 (m, 1 H)

#### Ejemplo 75

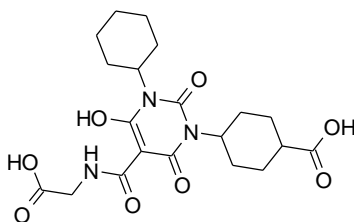


10

*N*-[[1-Ciclohexil-3-(2,3-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Utilizando 2,3-dimetilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 5% (85 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. CL/EM  $m/z$  422 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 76

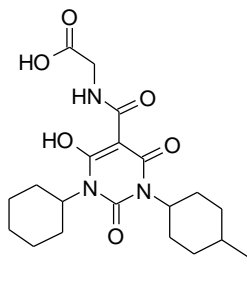


15

Ácido 4-[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]ciclohexano carboxílico

20 Utilizando ácido 4-aminociclohexanocarboxílico en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 16% (151 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. CL/EM  $m/z$  438 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Ejemplo 77

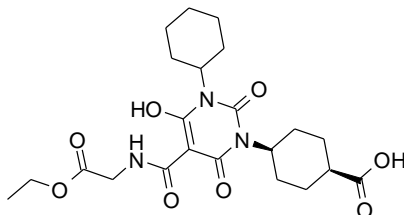


*N*-[[1-Ciclohexil-3-(4-etilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

25 Utilizando 4-etilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 20% (185 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

ppm 0,85 - 0,96 (m, 3 H) 1,10 - 1,40 (m, 8 H) 1,53 - 1,72 (m, 6 H) 1,73 - 1,89 (m, 3 H) 2,19 - 2,61 (m, 3 H) 3,85 - 4,04 (m, 1 H) 4,09 - 4,34 (m, 2 H) 4,59 - 4,85 (m, 2 H) 5,07 - 5,32 (m, 2 H) 10,30 - 10,426 (m, 1 H).

### Ejemplo 78



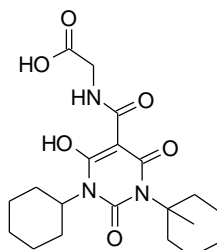
5

Ácido *cis*-4-[3-ciclohexil-5-([2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino)carbonil]-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico

Utilizando ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 9% (114 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. CL/EM m/z 466 (M+H<sup>+</sup>).

10

### Ejemplo 79

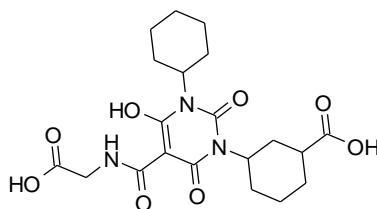


*N*-[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(1-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

Utilizando 1-amino-1-metilciclohexano en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 18% (595 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,97 - 1,18 (m, 3 H) 1,19 - 1,44 (m, 9 H) 1,46 - 1,74 (m, 5 H) 1,77 - 1,99 (m, 4 H) 2,22 - 2,40 (m, 2 H) 3,11 - 3,30 (m, 2 H) 4,07 - 4,37 (m, 2 H) 4,50 - 4,78 (m, 1 H) 10,15 - 10,35 (m, 1 H)

15

### Ejemplo 80

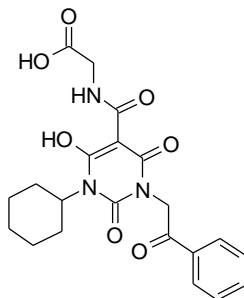


20

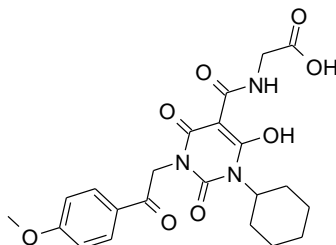
Ácido 3-[5-((carboximetil)amino)carbonil]-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]ciclohexano carboxílico

Utilizando ácido 3-aminociclohexanocarboxílico en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 18% (184 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. CL/EM m/z 438 (M+H<sup>+</sup>).

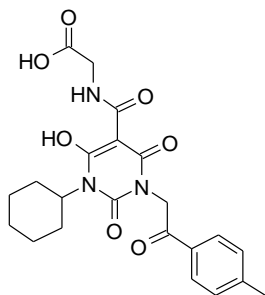
25

**Ejemplo 81*****N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonyl]glicina**

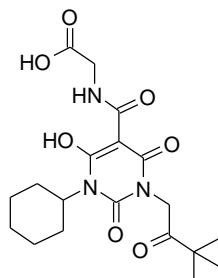
Una mezcla de *N*-[(3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonyl]glicinato de etilo (300 mg, 0,88 mmoles), 2-bromoacetofenona (350 mg, 1,76 mmoles) y carbonato potásico (243 mg, 1,76 mmoles) en DMF (4 mL) se calentó en un sintetizador de microondas a 100°C durante 15 minutos, a continuación se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con diclorometano (3 X 3 mL) y el filtrado combinado se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo-hexano) para obtener el éster bruto deseado. El éster se disolvió en etanol (3 mL) y NaOH acuosa 1M (1 mL) y la disolución se agitó durante 2 horas, a continuación se neutralizó por adición de HCl acuoso 1M. El sólido se recogió, se lavó con agua (3 X 4 mL) y se secó a vacío durante toda la noche para dar el compuesto del título (51 mg, 20%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,10 - 1,27 (m, 1 H) 1,27 - 1,45 (m, 2 H) 1,58 - 1,77 (m, 3 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,24 - 2,43 (m, 2 H) 3,56 - 5,09 (s ancho, 2 H) 4,19 - 4,26 (m, 2 H) 4,62 - 4,85 (m, 1 H) 5,31 - 5,41 (m, 2 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 10,04 - 10,42 (m, 1 H)

**Ejemplo 82*****N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-{2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonyl]glicina**

Utilizando 2-bromo-4'-metoxiacetofenona en lugar de 2-bromoacetofenona, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 48% (196 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 81. CL/EM m/z 460 (M+H<sup>+</sup>).

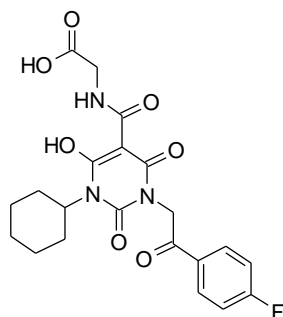
**Ejemplo 83*****N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonyl]glicina**

Utilizando 2-bromo-4'-metilacetofenona en lugar de 2-bromoacetofenona, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 61% (241 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 81. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,10 - 1,43 (m, 4 H) 1,57 - 1,75 (m, 4 H) 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 2,21 - 2,52 (m, 5 H) 4,11 - 4,29 (m, 2 H) 4,64 - 4,85 (m, 1 H) 5,26 - 5,39 (m, 2 H) 7,20 - 7,35 (m, 2 H) 7,89 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 10,02 - 10,41 (m, 1 H)

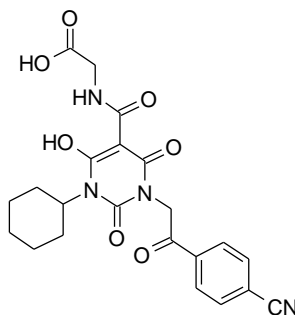
**Ejemplo 84**

*N*-([1-Ciclohexil-3-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

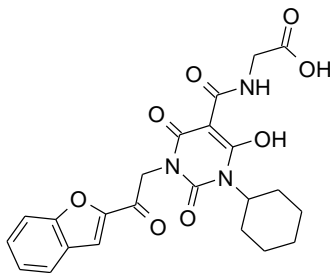
- 5 Utilizando 1-bromopinacolona en lugar de 2-bromoacetofenona, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 31% (114 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 81. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,01 - 1,45 (m, 5 H) 1,26 (s, 9 H) 1,57 - 1,76 (m, 3 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 2,22 - 2,43 (m, 2 H) 4,15 - 4,30 (m, 2 H) 4,62 - 4,79 (m, 1 H) 4,82 - 4,97 (m, 2 H) 9,97 - 10,39 (m, 1 H)

**Ejemplo 85**

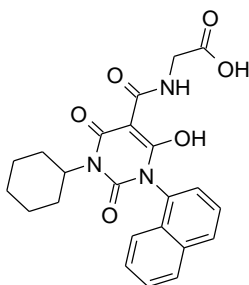
- 10 *N*-((1-Ciclohexil-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina
- Utilizando 2-bromo-4'-fluoroacetofenona en lugar de 2-bromoacetofenona, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 69% (275 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 81. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,06 - 1,43 (m, 5 H) 1,55 - 1,76 (m, 3 H) 1,76 - 1,93 (m, 2 H) 2,23 - 2,43 (m, 2 H) 4,09 - 4,33 (m, 2 H) 4,65 - 4,84 (m, 1 H) 5,28 - 5,38 (m, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 2 H) 10,01 - 10,52 (m, 1 H)
- 15

**Ejemplo 86**

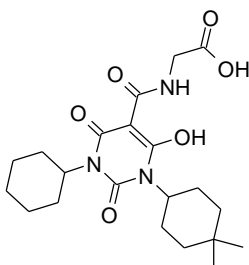
- N*-((3-[2-(4-Cianofenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina
- Utilizando 2-bromo-4'-cianoacetofenona en lugar de 2-bromoacetofenona, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 65% (259 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 81. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,05 - 1,45 (m, 5 H) 1,59 - 1,77 (m, 3 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,21 - 2,40 (m, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 2 H) 4,64 - 4,83 (m, 1 H) 5,29 - 5,41 (m, 2 H) 7,79 - 7,85 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H) 9,99 - 10,45 (m, 1 H)
- 20

**Ejemplo 87***N*-((3-[2-(1-Benzofuran-2-yl)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

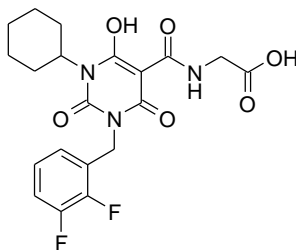
5 Utilizando 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-bromoetan-1-ona en lugar de 2-bromoacetofenona, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 44% (183 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 81. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,04 - 1,44 (m, 5 H) 1,59 - 1,77 (m, 3 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,25 - 2,43 (m, 2 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 4,65 - 4,84 (m, 1 H) 5,30 - 5,40 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 10,02 - 10,45 (m, 1 H)

**Ejemplo 88**

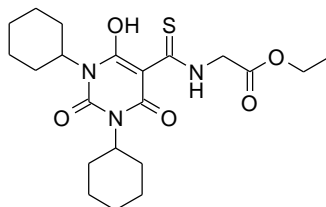
10  
15 Utilizando 1-aminonaftaleno en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 20% (257 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,07 - 1,43 (m, 4 H) 1,56 - 1,90 (m, 5 H) 2,27 - 2,48 (m, 2 H) 4,05 - 4,19 (m, 2 H) 4,23 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H) 4,71 - 4,92 (m, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 4H) 7,87 - 8,00 (m, 2 H) 9,99 - 10,46 (m, 1 H)

**Ejemplo 89***N*-((3-Ciclohexil-1-(4,4-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

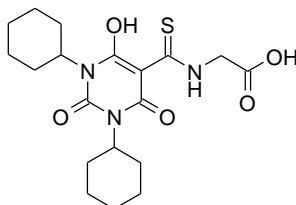
20 Utilizando 4,4-dimetilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 3% (45 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,93 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,14 - 1,53 (m, 11 H) 1,56 - 1,72 (m, 3 H) 1,77 - 1,89 (m, 2 H) 2,26 - 2,43 (m, 2 H) 2,45 - 2,65 (m, 2 H) 4,15 - 4,32 (m, 2 H) 4,57 - 4,84 (m, 2 H) 10,20 - 10,40 (m, 1 H)

**Ejemplo 90***N*-((1-Ciclohexil-3-[(2,3-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

5 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2,3-difluorobencilo (255 mg, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (140 mg, 32%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,11 (s ancho, 1 H), 7,25 - 7,43 (m, 1 H), 7,08 - 7,23 (m, 1 H), 7,03 (t, *J*=7,07 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,55 - 4,73 (m, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,12 - 2,35 (m, 2 H), 1,78 (d, *J*=12,63 Hz, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 1,20 - 1,38 (m, 2 H), 1,02 - 1,18 (m, 1 H)

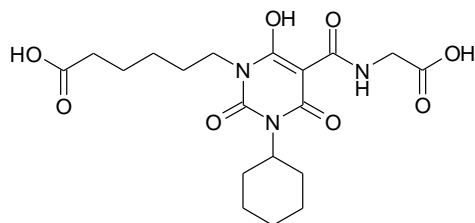
**Ejemplo 91**Etil *N*-[(1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonotioil]glicinato

20 Se agitó una mezcla de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintrona (660 mg, 2,25 mmoles), diisopropiletilamina (780 uL, 4,5 mmoles) e isocianatoacetato de etilo (340 uL, 2,75 mmoles) en cloroformo (20 mL) durante 6 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo sólido se purificó por cromatografía instantánea (0-20% de acetato de etilo en hexano) y cristalización en etanol para dar el compuesto del título (250 mg, 25%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,57 (t, *J*=5,18 Hz, 1 H), 4,69 (t, 2 H), 4,44 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H), 4,17 (c, *J*=7,24 Hz, 2 H), 2,25 (c, 4 H), 1,79 (d, *J*=12,88 Hz, 4 H), 1,55 - 1,72 (m, 6 H), 1,24 - 1,38 (m, 4 H), 1,22 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H), 1,12 (c, *J*=12,88 Hz, 2 H).

**Ejemplo 92***N*-[(1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonotioil]glicina

30 Se agitó una mezcla de 1,3-diciclohexil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintrona (660 mg, 2,25 mmoles), diisopropiletilamina (780 uL, 4,5 mmoles) e isotiocianatoacetato de etilo (340 uL, 2,75 mmoles) en cloroformo (20 mL) durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo sólido se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano) y las fracciones se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL, algo de calefacción) y se trataron con disolución de hidróxido sódico 1 molar (3 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se aciduló para dar un sólido que se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto del título (135 mg, 15%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,16 (s, 1 H), 12,54 (t,  $J=4,80$  Hz, 1 H), 4,69 (t,  $J=12,00$  Hz, 2 H), 4,35 (d,  $J=5,05$  Hz, 2 H), 2,25 (c, 4 H), 1,79 (d,  $J=12,38$  Hz, 4 H), 1,63 (d,  $J=12,38$  Hz, 6 H), 1,29 (c, 4 H), 1,13 (c, 2 H).



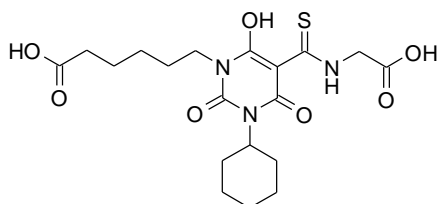
### Ejemplo 93

#### Ácido 6-[5-((carboximetil)amino)carbonil]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]hexanoico

5 93a) 6-(3-Ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)hexanoato de etilo. Se agitaron juntos isocianato hexanoato de etilo (790 mg, 4,26 mmoles) y ciclohexilamina (490  $\mu\text{L}$ , 4,26 mmoles) en diclorometano (100 mL) durante 2 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (414  $\mu\text{L}$ , 4,26 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 2 horas. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 5% en diclorometano) para dar el compuesto del título (1,07 g, 71%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 4,56 - 4,67 (m, 1 H), 4,62 (tt,  $J=12,25$ , 3,79 Hz, 1 H), 4,13 (c,  $J=7,24$  Hz, 2 H), 3,85 (t, 2 H), 2,31 (t, 2 H), 2,26 (dc, 2 H), 1,85 (d,  $J=13,39$  Hz, 2 H), 1,57 - 1,73 (m, 7 H), 1,29 - 1,43 (m, 4 H), 1,26 (t,  $J=7,07$  Hz, 3 H), 1,06 - 1,24 (m, 2 H).

15 93b) Ácido 6-[5-((carboximetil)amino)carbonil]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]hexanoico. Una mezcla de 6-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)hexanoato de etilo (330 mg, 0,936 mmoles) y diisopropiletilamina (324  $\mu\text{L}$ , 1,87 mmoles) en cloroformo (30 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (126  $\mu\text{L}$ , 1,12 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se recogió en etanol y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar (2 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se secó y se evaporó. La cristalización en ácido acético proporcionó el compuesto del título (160 mg, 40%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,06 (s ancho, 1 H), 12,08 (s ancho, 1 H), 10,15 (t,  $J=5,81$  Hz, 1 H), 4,63 (t,  $J=9,22$  Hz, 1 H), 4,12 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,66 - 3,87 (m, 2 H), 2,26 (d,  $J=11,37$  Hz, 2 H), 2,20 (t,  $J=7,33$  Hz, 2 H), 1,79 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,57 - 1,68 (m, 3 H), 1,46 - 1,57 (m, 4 H), 1,21 - 1,35 (m, 4 H), 1,04 - 1,19 (m, 1 H).

### Ejemplo 94



#### Ácido 6-[5-((carboximetil)amino)carbonotioil]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]hexanoico

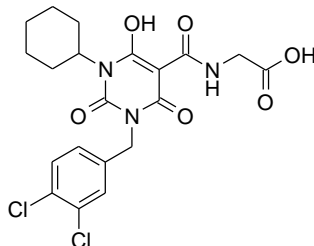
25 Una mezcla de 6-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)hexanoato de etilo (330 mg, 0,94 mmoles), diisopropiletilamina (324  $\mu\text{L}$ , 1,87 mmoles) y isotiocianatoacetato de etilo (139  $\mu\text{L}$ , 1,12 mmoles) en cloroformo (20 mL) se agitó durante 7 días. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 20% en hexano) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (250 mg, 60%). El diéster se disolvió en etanol (3 mL) y se trató con hidróxido sódico 1 molar (2 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. La cristalización en ácido acético proporcionó el compuesto del título (160 mg, 40%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,13 (s ancho, 1 H), 12,50 (s, 1 H), 12,03 (s ancho, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 4,35 (d,  $J=5,05$  Hz, 2 H), 3,84 (t,  $J=7,20$  Hz, 2 H), 2,10 - 2,38 (m, 4 H), 1,80 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,42 - 1,71 (m, 7 H), 1,21 - 1,42 (m, 4 H), 1,01 - 1,22 (m, 1 H).

35

40



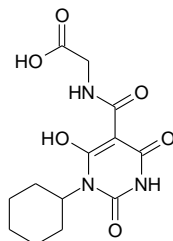
## Ejemplo 95



N-((1-Ciclohexil-3-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

5 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 3,4-diclorobencilo (480  $\mu$ L, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (154 mg, 33%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,12 (s ancho, 1 H), 7,58 (dd,  $J=5,05, 3,03$  Hz, 2 H), 7,29 (dd,  $J=8,34, 2,02$  Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,62 (t,  $J=12,00$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,24 (c, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 1,27 (c,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,11 (c, 1 H)

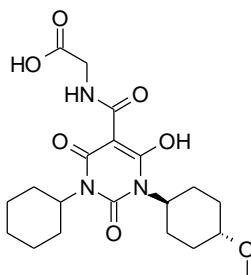
## Ejemplo 96



N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

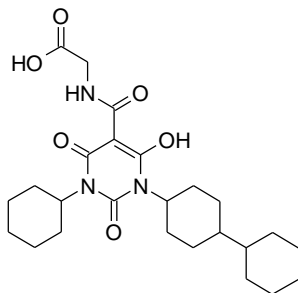
20 Se disolvió *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (270 mg, 0,80 mmol) en etanol (2 mL) y se añadió disolución de NaOH acuoso 1M. La disolución se agitó una hora a temperatura ambiente, a continuación se neutralizó con HCl acuoso 1M. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua, y se secó a vacío durante toda la noche para dar el compuesto del título (208 mg, 84%). CL/EM  $m/z$  312 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 97

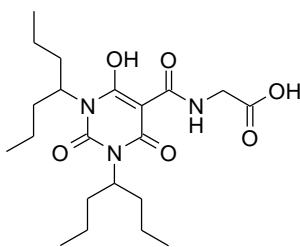


25 N-((3-Ciclohexil-6-hidroxi-1-[(*trans*-4-(metiloxi)ciclohexil)]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

Utilizando hidrocloreuro de *trans*-4-(metiloxi)ciclohexanamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 11% (541,6 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,12 - 1,50 (m, 6 H) 1,56 - 1,77 (m, 6 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,25 - 2,55 (m, 4 H) 3,18 - 3,31 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 4,22 (d,  $J=5,3$  Hz, 2 H) 4,62- 4,89 (m, 2 H) 10,22 - 10,41 (m, 1 H)

**Ejemplo 98***N*-({1-[1,1'-Bi(ciclohexil)-4-il]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina

- 5 Utilizando hidrocloreuro de 1,1'-bi(ciclohexil)-4-amina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 19% (84 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,88 - 1,43 (m, 13 H) 1,56 - 1,76 (m, 11 H) 1,76 - 1,91 (m, 4 H) 2,26 - 2,43 (m, 4 H) 4,24 (d,  $J=5,8$  Hz, 2 H) 4,59 - 4,82 (m, 2 H) 10,24 - 10,38 (m, 1 H)

**Ejemplo 99**10 *N*-([6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,3-bis(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

- 99a) *N,N*-Bis(1-propilbutil)urea. Una mezcla de carbonildiimidazol (3,0 g, 18,5 mmoles) y 4-heptilamina (6,0 mL, 40 mmoles) en dimetilformamida (25 mL) se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron hasta un sólido (4,18 g, 88%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 5,34 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H), 1,12 - 1,38 (m, 16 H), 0,85 (t,  $J=6,19$  Hz, 12 H).

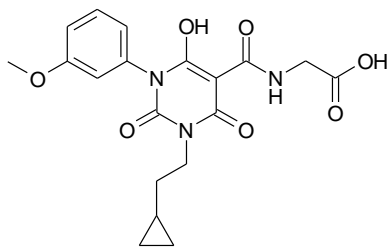
- 99b) 1,3-Bis(1-propilbutil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató *N,N*-bis(1-propilbutil)urea (1,87 g, 7,29 mmoles) en cloroformo (70 mL) con dicloruro de malonilo (851  $\mu\text{L}$ , 8,75 mmoles) y se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 50% en hexano) dio el compuesto del título (660 mg, 28%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 4,78 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 4 H), 1,58 - 1,67 (m, 4 H), 1,17 - 1,28 (m, 8 H), 0,90 (t,  $J=7,33$  Hz, 12 H)

- 99c) *N*-{[1,3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Se trató una mezcla de 1,3-bis(1-etilpropil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (660 mg, 2,0 mmoles) y diisopropiletilamina (690  $\mu\text{L}$ , 4,0 mmoles) en diclorometano (50 mL) con isocianatoacetato de etilo (270  $\mu\text{L}$ , 2,4 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (4,0 mL). La mezcla se agitó durante 72 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. El residuo se almacenó a -10°C durante toda la noche para cristalizar. El sólido producido se suspendió en hexano, se recogió y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (310, 36%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,09 (s, 1 H), 10,19 (d,  $J=21,47$  Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,12 (d,  $J=3,54$  Hz, 2 H), 2,02 (s, 4 H), 1,58 (s, 4 H), 1,16 (s, 8 H), 0,84 (t,  $J=7,33$  Hz, 12 H)

30

35

## Ejemplo 100

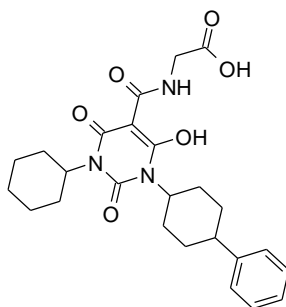


N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[3-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina

5 100a) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-{{3-(metiloxi)fenil}metil}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (2,0 g, 16,44 mmoles) en diclorometano (60 mL) con diisopropiletilamina (2,84 mL, 16,44 mmoles) seguido por isocianato de 3-metoxifenilo (2,12 mL, 16,44 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora, se añadió dicloruro de malonilo (1,92 mL, 19,73 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 4 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (hexano a acetato de etilo al 30% en hexano) para dar el compuesto del título que se obtuvo como un sólido a partir de hexano-éter dietílico (2,12 g, 42%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,37 (t, *J*=8,21 Hz, 1 H), 6,94 - 7,12 (m, 1 H), 6,69 - 6,88 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,78 - 3,85 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 1,43 (c, *J*=7,07 Hz, 2 H), 0,69 (dt, 1 H), 0,29 - 0,47 (m, 2 H), -0,09 - 0,12 (m, 2 H)

15 100b) N-({3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[3-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil)glicina. Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletil)-3-{{3-(metiloxi)fenil}metil}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (2,12 g, 7,0 mmoles) y diisopropiletilamina (2,42 mL, 14,0 mmoles) en diclorometano (80 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (942 uL, 8,4 mmoles) y se agitó durante 72 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (6,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (metanol al 1,0%-ácido acético al 0,1% en diclorometano a metanol al 3,0%-ácido acético al 0,1% en diclorometano) para dar el compuesto del título (1,4 g, 50%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,12 (s ancho, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,32 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 2 H), 4,14 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,50 (c, *J*=7,16 Hz, 2 H), 0,66 - 0,76 (m, 1 H), 0,37 - 0,46 (m, 2 H), 0,05 (c, *J*=4,80 Hz, 2 H)

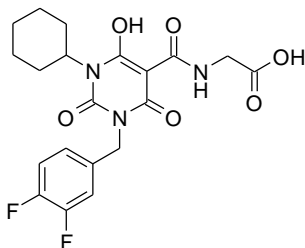
## Ejemplo 101



25 N-{{3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina

Utilizando 4-fenilciclohexilamina en lugar de 4-metilciclohexilamina, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 29% (173 mg) siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 54. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,16 - 1,44 (m, 4 H) 1,56 - 1,91 (m, 8 H) 1,95 - 2,07 (m, 3 H) 2,27 - 2,43 (m, 2 H) 2,51 - 2,68 (m, 4 H) 4,26 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H) 4,65 - 4,96 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 10,27 - 10,38 (m, 1 H)

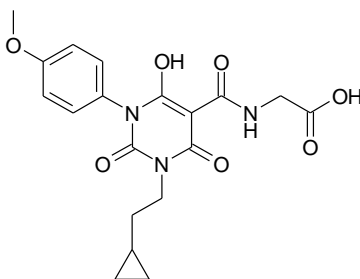
## Ejemplo 102



N-((1-Ciclohexil-3-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

5 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 3,4-difluorobencilo (256 mg, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (138 mg, 32%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,12 (s ancho, 1 H), 7,28 - 7,52 (m, 2 H), 7,05 - 7,23 (m, *J*=5,43, 3,16 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,63 (t, *J*=12,00 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,25 (c, 2 H), 1,78 (d, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,63 (s, 3 H), 1,28 (c, *J*=12,97 Hz, 2 H), 1,11 (c, 1 H)

## Ejemplo 103

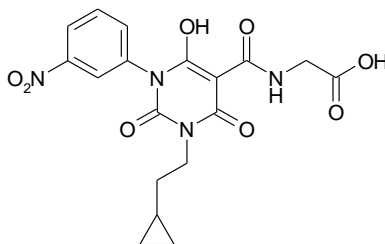


N-((3-(2-Ciclopropiletíl)-6-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

20 103a) 1-(2-Ciclopropiletíl)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (1,62 g, 13,32 mmoles) en cloroformo (80 mL) con diisopropiletilamina (2,3 mL, 13,32 mmoles) seguido por isocianato de 4-metoxifenilo (1,73 mL, 13,32 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió dicloruro de malonilo (1,55 mL, 16,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 43°C durante 4 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (hexano a acetato de etilo al 35% en hexano) para dar el compuesto del título que se obtuvo como un sólido a partir de hexano-éter dietílico (2,2 g, 54%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,13 (d, 2 H), 7,00 (d, *J*=9,09 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,80 - 3,84 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 1,42 (c, *J*=7,07 Hz, 2 H), 0,62 - 0,77 (m, 1 H), 0,36 - 0,44 (m, 2 H), -0,00 - 0,06 (m, 2 H)

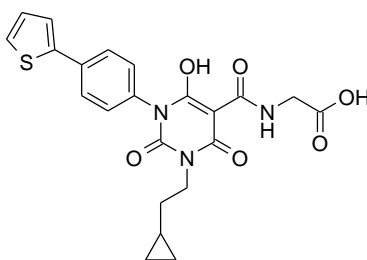
103b) N-((3-(2-Ciclopropiletíl)-6-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina.

30 Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletíl)-3-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (2,2 g, 7,27 mmoles) y diisopropiletilamina (2,50 mL, 14,5 mmoles) en diclorometano (80 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (979 uL, 8,7 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y se trató con hidróxido sódico (5,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (metanol al 1,0%-ácido acético al 0,1% en diclorometano a metanol al 3,0%-ácido acético al 0,1% en diclorometano) para dar el compuesto del título (1,3 g, 44%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H), 7,21 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H), 6,97 - 7,04 (m, 2 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,89 - 3,97 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 1,48 (c, *J*=6,91 Hz, 2 H), 0,64 - 0,74 (m, *J*=15,22, 12,25, 7,39, 5,05 Hz, 1 H), 0,41 (ddd, *J*=7,96, 5,68, 4,04 Hz, 2 H), 0,02 (td, *J*=5,18, 4,29 Hz, 2 H)

**Ejemplo 104***N*-([3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

5 104a) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(3-nitrofenil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (1,62 g, 13,32 mmoles) en cloroformo (80 mL) con diisopropiletilamina (2,3 mL, 13,32 mmoles) seguido por isocianato de 3-nitrofenilo (2,19 g, 13,32 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió dicloruro de malonilo (1,55 mL, 16,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 43°C durante 4 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (hexano a 50% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (1,66 mg, 40%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,27 - 8,36 (m, 1 H), 8,22 (t, *J*=2,02 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,84 (t, 2 H), 1,44 (c, *J*=7,16 Hz, 2 H), 0,62 - 0,80 (m, 1 H), 0,31 - 0,47 (m, 2 H), 0,05 (c, *J*=4,80 Hz, 2 H)

15 104b) *N*-[1-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-3-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina. Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(3-nitrofenil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (1,66 g, 5,23 mmoles) y diisopropiletilamina (1,80 mL, 10,5 mmoles) en diclorometano (80 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (704 uL, 6,27 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (5,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. Se obtuvo un sólido a partir de ácido acético-agua, que se purificó por trituración en cloroformo hirviendo para dar el compuesto del título (800 mg, 37%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ ppm 13,12 (s ancho, 1 H), 10,03 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,32 (ddd, *J*=8,40, 1,64, 1,33 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,79 (t, *J*=8,08 Hz, 1 H), 4,14 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 1,50 (c, *J*=7,16 Hz, 2 H), 0,66 - 0,76 (m, 1 H), 0,42 (ddd, *J*=7,96, 5,68, 4,04 Hz, 2 H), 0,05 (td, *J*=5,18, 4,29 Hz, 2 H).

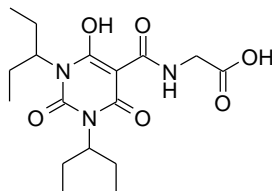
**Ejemplo 105***N*-([3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

25 105a) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-[4-(2-tienil)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (608 mg, 4,96 mmoles) en cloroformo (50 mL) con diisopropiletilamina (2,1 mL, 12,0 mmoles) seguido por 2-(4-isocianatofenil) tiofeno (1,0 g, 4,96 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió dicloruro de malonilo (583 uL, 6,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 63°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (30 y se purificó por cromatografía instantánea(0-4,0% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (630 mg, 36%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,75 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,61 (dd, *J*=5,05, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J*=3,54, 1,01 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,18 (dd, *J*=5,18, 3,66 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,84 (t, 2 H), 1,44 (c, 2 H), 0,63 - 0,76 (m, 1 H), 0,37 - 0,46 (m, 2 H), 0,05 (c, *J*=4,80 Hz, 2 H)

35 105b) *N*-([3-(2-Ciclopropiletil)-1-[4-(2-tienil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(2-tienil)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (630 mg, 1,78 mmoles) y diisopropiletilamina (616 uL, 2,13 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (239 uL, 2,13 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 3,5%-ácido acético al 0,1%) dio el compuesto del título que se recristalizó en diclorome-

tano (300 mg, 37%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 7,75 (ddd,  $J=8,72, 2,53, 2,15$  Hz, 2 H), 7,60 (ddd,  $J=9,79, 4,36, 1,01$  Hz, 2 H), 7,36 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H), 7,18 (dd,  $J=5,05, 3,54$  Hz, 1 H), 4,14 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,90 - 3,99 (m, 2 H), 1,50 (c,  $J=7,07$  Hz, 2 H), 0,65 - 0,75 (m, 1 H), 0,42 (ddd,  $J=7,96, 5,68, 4,04$  Hz, 2 H), 0,03 (td,  $J=5,18, 4,29$  Hz, 2 H)

## 5 Ejemplo 106



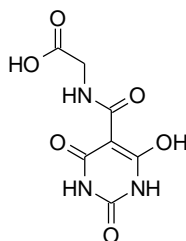
### N-[(1,3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

106a) N,N-Bis(1-etilpropil)urea. Una mezcla de carbonildiimidazol (3,0 g, 18,5 mmoles) y 3-aminopentano (4,66 mL, 40 mmoles) en dimetilformamida (25 mL) se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron hasta un sólido (3,6 g, 97%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 5,37 (s, 2 H), 1,55 (c,  $J=7,33$  Hz, 4 H), 1,13 (s, 12 H), 0,76 (t,  $J=7,45$  Hz, 6 H).

106b) 1,3-Bis(1-etilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se trató N,N-bis(1-etilpropil)urea (1,03 g, 5,15 mmoles) en cloroformo (60 mL) con dicloruro de malonilo (600  $\mu\text{L}$ , 6,2 mmoles) y se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 50% en hexano) dio el compuesto del título (540 mg, 39%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 4,45 - 4,76 (m, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 1,91 - 2,14 (m, 4 H), 1,55 - 1,87 (m, 4 H), 0,85 (t,  $J=7,45$  Hz, 12 H)

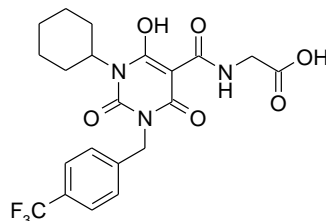
106c) N-[(1,3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Se trató una mezcla de 1,3-bis(1-etilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (540 mg, 2,0 mmoles) y diisopropiletilamina (690  $\mu\text{L}$ , 4,0 mmoles) en diclorometano (50 mL) con isocianatoacetato de etilo (270  $\mu\text{L}$ , 2,4 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (6 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (4,0 mL). La mezcla se agitó durante 72 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. El residuo se almacenó a -10°C durante toda la noche, y cristalizó. El sólido se suspendió en hexano, se recogió, se lavó con hexano para dar el compuesto del título (300 mg, 40%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,20 (s ancho, 1 H), 4,65 (s ancho, 2 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,02 (s ancho, 4 H), 1,69 (s ancho, 4 H), 0,77 (t,  $J=7,33$  Hz, 12 H)

## Ejemplo 107

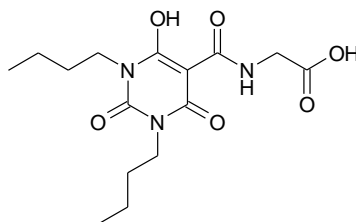


### N-[(6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Se disolvió ácido barbitúrico (512 mg, 4 mmol) en una mezcla de diclorometano (3 mL) y DMF (5 mL). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2 mL) seguido por isocianatoacetato de etilo (645 mg, 5 mmol) y la disolución se agitó durante toda la noche. Después de la evaporación de todos los productos volátiles, el residuo se re-disolvió en una mezcla de etanol (5 mL) y NaOH acuoso 1M (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, esta disolución se neutralizó por adición de HCl acuoso 1M. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua, y se secó a vacío durante toda la noche para dar el compuesto del título (202 mg, 22%). CL/EM m/z 230 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

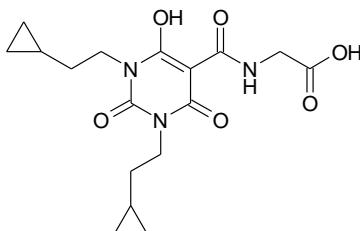
**Ejemplo 108****N-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-{4-(trifluorometil)fenil]metil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina**

5 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 4-trifluorometilbencilo (478  $\mu$ L, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (176 mg, 37,5%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,13 (s ancho, 1 H), 7,69 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H), 7,51 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 4,64 (t,  $J=12,13$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,13 - 2,32 (m, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,50 - 1,72 (m, 3 H), 1,28 (c, 2 H), 1,11 (c,  $J=13,22$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 109****N-[(1,3-Dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina**

20 109a) 1,3-Dibutil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintrona. Se agitaron juntos isocianato de 1-butilo (2,25 mL, 20 mmoles) y butilamina (1,98 mL, 20 mmoles) en diclorometano (100 mL) durante 2 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (2,14 mL, 22 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 25% en hexano) dio el compuesto del título (1,32 g, 27%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,65 - 3,77 (m, 6 H), 1,48 (tt, 4 H), 1,28 (tc,  $J=7,49$ , 7,33 Hz, 4 H), 0,89 (t,  $J=7,33$  Hz, 6 H)

25 109b) N-[(1,3-Dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Una mezcla de 1,3-dibutil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintrona (1,3 g mg, 5,5 mmoles) y diisopropiletilamina (1,9 mL, 11,0 mmoles) en diclorometano (20 mL) y se trató con isocianatoacetato de etilo (673  $\mu$ L, 6,0 mmoles) y se agitó durante 24 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se recogió en etanol (5 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 6 molar (3 mL) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico 1 molar y se agitó durante 30 minutos para dar un sólido que se recristalizó en ácido acético-agua para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 64%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,11 (t,  $J=6,19$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,81 (t, 4 H), 1,43 - 1,63 (m, 4 H), 1,14 - 1,41 (m, 4 H), 0,89 (t,  $J=7,33$  Hz, 6 H).

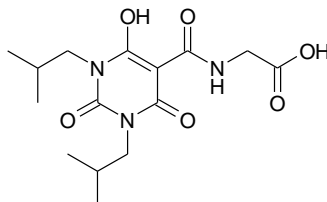
**Ejemplo 110**

*N*-{[1,3-Bis(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina

110a) *N,N*-Bis(2-ciclopropiletil)urea. Una mezcla de hidrocloreto de ciclopropiletilamina (5,15 g, 42,35 mmoles), carbonato sódico (4,56 g, 43 mmoles) y carbonildiimidazol (2,99 g, 18,4 mmoles) en dimetilformamida (30 mL) se selló en un matraz de presión y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo en acetato de etilo (x2). Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se secaron y evaporaron para dar el compuesto del título (3,28 g, 79%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,77 (s ancho, 2 H), 3,03 (t, *J*=6,95 Hz, 4 H), 1,25 (c, *J*=7,07 Hz, 4 H), 0,50 - 0,76 (m, 2 H), 0,26 - 0,48 (m, 4 H), -0,17 - 0,16 (m, 4 H)

110b) 1,3-Bis(2-ciclopropiletil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (2,02 mL, 20,8 mmoles) a una disolución de *N,N*-bis(2-ciclopropiletil)urea (3,26 g, 16,6 mmoles) en diclorometano (200 mL) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 25%-hexano) para dar el compuesto del título (1,05 g, 24%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,94 (t, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 1,46 (c, 4 H), 0,55 - 0,75 (m, 2 H), 0,33 - 0,49 (m, 4 H), -0,04 - 0,08 (m, 4 H)

110c) *N*-{[1,3-Bis(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una mezcla de 1,3-bis(2-ciclopropiletil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (1,05 g, 3,97 mmoles) y diisopropiletilamina (1,51 mL, 8,7 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (980 uL, 8,7 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se recogió en etanol (6 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 6 molar (4 mL) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico 1 molar y se agitó durante 30 minutos para dar un sólido que se recristalizó en ácido acético-agua para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 76%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,09 (s ancho, 1 H), 10,10 (t, *J*=5,81 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,86 - 3,95 (m, 4 H), 1,45 (c, *J*=7,07 Hz, 4 H), 0,62 - 0,72 (m, *J*=15,13, 12,28, 7,33, 4,93 Hz, 2 H), 0,38 (ddd, *J*=7,96, 5,68, 4,04 Hz, 4 H), -0,00 (c, *J*=4,80 Hz, 4 H)

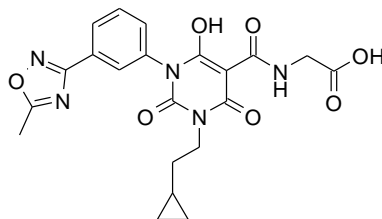
**Ejemplo 111***N*-{[6-Hidroxi-1,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina

111a) *N,N*-Bis(2-metilpropil)urea. Una mezcla de isobutilamina (3,98 mL, 40 mmoles) y carbonildiimidazol (3,0 g, 18,5 mmoles) en dimetilformamida (6 mL) se selló en un matraz de presión y se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo en acetato de etilo (x2). Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y evaporaron para dar el compuesto del título (3,2 g, 93%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,79 (s ancho, 2 H), 2,81 (d, *J*=6,82 Hz, 4 H), 1,59 (dc, *J*=13,39, 6,69 Hz, 2 H), 0,82 (d, *J*=6,82 Hz, 12 H)

111b) 1,3-Bis(2-metilpropil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se añade dicloruro de malonilo (2,2 mL, 22,3 mmoles) a una disolución de *N,N*-bis(2-metilpropil)urea (3,2 g, 18,6 mmoles) en diclorometano (175 mL) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 25%-hexano) para dar el compuesto del título (3,38 g, 76%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,75 (d, *J*=7,33 Hz, 4 H), 3,70 (s, 2 H), 2,07 (dc, *J*=13,89, 7,07 Hz, 2 H), 0,92 (d, *J*=6,82 Hz, 12 H)

111c) *N*-{[6-Hidroxi-1,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil}glicina. Una mezcla de 1,3-bis(2-metilpropil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (3,3 g, 13,73 mmoles) y diisopropiletilamina (5,2 mL, 30 mmoles) en diclorometano (100 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (3,36 mL, 30 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó hasta un sólido que se suspendió en hexano y se recogió. El sólido se recogió en etanol (10 mL) y se trató con disolución de hidróxido sódico 6 molar (6 mL) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se aciduló con ácido clorhídrico 6 molar y se diluyó con ácido clorhídrico 6 molar, se agitó durante 30 minutos para dar un sólido que se recristalizó en ácido acético-agua para proporcionar el compuesto del título (3,15 g, 67%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,13 (t, *J*=5,81 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,67 (d, *J*=7,33 Hz, 4 H), 2,02 (dc, *J*=13,80, 6,92 Hz, 2 H), 0,85 (d, *J*=6,82 Hz, 12 H)

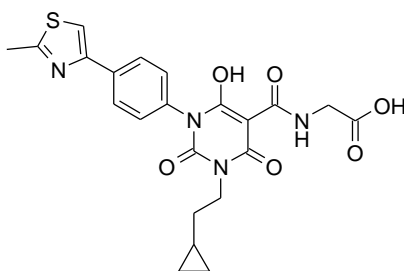


**Ejemplo 112**

N-((3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

5 112a)1-(2-Ciclopropiletil)-3-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (588 mg, 4,84 mmoles) en cloroformo (50 mL) con diisopropiletilamina (2,1 mL, 12,0 mmoles) seguido por 3-(3-isocianatofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (973 mg, 4,84 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió dicloruro de malonilo (583 uL, 6,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 63°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (0-4,0% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (425 mg, 25%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,19 (ddd, *J*=7,96, 1,39, 1,26 Hz, 1 H), 7,95 (t, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,64 (t, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,36 (ddd, *J*=7,96, 2,15, 1,01 Hz, 1 H), 4,03 - 4,09 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,54 - 1,57 (m, 1 H), 0,67 - 0,77 (m, 1 H), 0,46 - 0,52 (m, 2 H), 0,10 (td, *J*=5,24, 4,42 Hz, 2 H)

15 112b)N-((3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina. Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletil)-3-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (418 mg, 1,18 mmoles) y diisopropiletilamina (408 uL, 2,36 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (160 uL, 1,41 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 3,5%-ácido acético al 0,1%) dio el compuesto del título que se recrystalizó en ácido acético - agua (290 mg, 54%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,06 (s ancho, 1 H), 8,05 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,67 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H), 4,14 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,50 (c, *J*=7,16 Hz, 2 H), 0,66 - 0,76 (m, 1 H), 0,42 (ddd, *J*=7,83, 5,68, 4,17 Hz, 2 H), -0,01 - 0,08 (m, 2 H).

**Ejemplo 113**

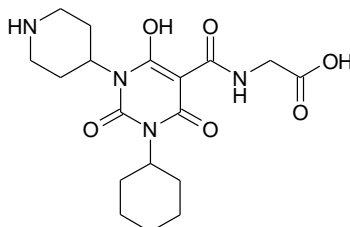
N-((3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina

30 113a)1-(2-Ciclopropiletil)-3-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (620 mg, 5,1 mmoles) en cloroformo (50 mL) con diisopropiletilamina (2,1 mL, 12,0 mmoles) seguido por 4-(4-isocianatofenil)-2-metil-1,3-tiazol (1,1 g, 5,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió dicloruro de malonilo (583 uL, 6,0 mmoles) y la mezcla se calentó a 63°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (0-7,0% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (620mg, 33%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 1,58 (c, 2 H), 0,67 - 0,78 (m, 1 H), 0,44 - 0,50 (m, 2 H), 0,06 - 0,13 (m, 2 H)

40 113b)N-((3-(2-Ciclopropiletil)-6-hidroxi-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina. Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (618 mg, 1,67 mmoles) y diisopropiletilamina (578 uL, 3,34 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (224 uL, 2,0 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se

evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 3,5%-ácido acético al 0,1%) dio el compuesto del título que se obtuvo como un sólido a partir de éter dietílico. (210 mg, 27%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,08 (s ancho, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 3 H), 7,37 (d,  $J=6,82$  Hz, 2 H), 4,14 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 1,50 (c,  $J=7,07$  Hz, 2 H), 0,65 - 0,75 (m, 1 H), 0,37 - 0,46 (m, 2 H), 0,03 (c,  $J=4,72$  Hz, 2 H).

### Ejemplo 114



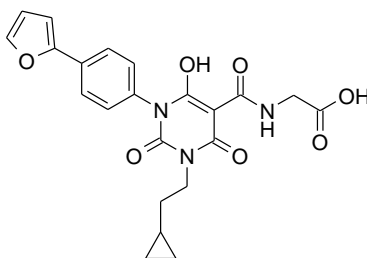
#### N-[(3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

114a) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. Una mezcla de 4-hidroxi-1-piperidin carboxilato de bencilo (2,0 g, 8,5 mmoles), ftalimida (2,5 g, 17 mmoles), trifenilfosfina (4,46 g, 17 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (3,345 mL, 17 mmoles) se agitaron juntos en tetrahidrofurano (60 mL) durante 5 horas. La mezcla se evaporó sobre gel de sílice y se cromatografió (hexano a acetato de etilo al 60% - hexano). Las fracciones proporcionaron producto cristalino dejándolas estar en reposo (1,5 g, 48%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,76 - 7,94 (m, 5 H), 7,37 - 7,41 (m, 3 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 4,71 - 4,83 (m, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 4,14 (d,  $J=13,64$  Hz, 2 H), 2,16 (dd, 2 H), 1,73 (d,  $J=10,36$  Hz, 2 H), 1,18 (d,  $J=6,32$  Hz, 2 H)

114b) 4-Amino-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. Una mezcla de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,5 g, 4,11 mmoles) e hidrato de hidracina al 25% (10,0 mL) en etanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se evaporó, re-diluyó con etanol y se re-evaporó hasta un sólido. El sólido se suspendió en éter dietílico, se recogió, se lavó con éter dietílico y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite (cuant.) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 7,25 - 7,45 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,89 - 5,07 (m, 1 H), 3,18 - 3,42 (m, 2 H), 2,76 - 2,95 (m, 2 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 1,51 - 1,68 (m, 2 H), 1,28 (d,  $J=6,06$  Hz, 2 H).

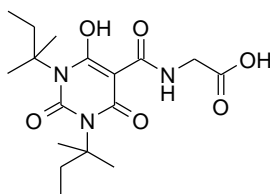
114c) 4-(3-Ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. Una mezcla de 4-amino-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (700 mg, 2,98 mmoles) e isocianato de ciclohexilo (457  $\mu\text{L}$ , 3,6 mmoles) se agitó en cloroformo (60 mL) durante 2 horas. Se añadió dicloruro de malonilo (350  $\mu\text{L}$ , 3,6 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2) y se evaporó sobre gel de sílice. La cromatografía instantánea (de diclorometano a metanol al 30% en diclorometano) dio el compuesto del título (350 mg, 80%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,24 - 7,47 (m, 5 H), 5,10 (s, 2 H), 4,61 - 4,78 (m, 1 H), 4,35 - 4,52 (m, 1 H), 4,09 (d,  $J=10,86$  Hz, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 2,85 (d,  $J=26,02$  Hz, 2 H), 2,20 - 2,33 (m, 2 H), 2,14 (dd, 1 H), 1,78 (d, 2 H), 1,58 (d,  $J=11,12$  Hz, 4 H), 1,00 - 1,34 (m, 5 H).

114d) N-[(3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina. Una mezcla de 4-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (530 mg, 1,24 mmoles) y diisopropiletilamina (536  $\mu\text{L}$ , 3,1 mmoles) en cloroformo (50 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (225  $\mu\text{L}$ , 2,0 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol (30 mL), la disolución se purgó con una corriente de argón y se añadió catalizador de paladio al 10% sobre carbón (100 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 3,45 bar (50 psi) durante 2 horas. La mezcla se filtró, se evaporó y se trató con disolución de hidróxido sódico 1 molar durante toda la noche. Se aciduló y se extrajo en acetato de etilo. La HPLC preparativa (10 a 80% de acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%) dio el compuesto del título (120 mg, 24%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13,17 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,74 (d,  $J=11,12$  Hz, 1 H), 8,32 - 8,40 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 4,95 (t,  $J=12,63$  Hz, 1 H), 4,63 (t,  $J=12,63$  Hz, 1 H), 4,15 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,36 (d,  $J=12,13$  Hz, 2 H), 3,02 (c,  $J=12,55$  Hz, 2 H), 2,61 - 2,73 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H), 1,79 (d,  $J=12,38$  Hz, 4 H), 1,62 (s, 3 H), 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,10 (d,  $J=16,42$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 115***N-((3-(2-Ciclopropiletil)-1-[4-(2-furanil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina*

115a) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-[4-(2-furanil)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató hidrocloreto de ciclopropiletilamina (693 mg, 5,67 mmoles) en cloroformo (50 mL) con diisopropiletilamina (1,04 mL, 6,0 mmoles) seguido por 2-(4-isocianatofenil) furano (1,05 g, 5,67 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, se añadió dicloruro de malonilo (665 uL, 6,84 mmoles) y la mezcla se calentó a 63°C durante 2 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar y se purificó por cromatografía instantánea (0-3,5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (330 mg, 17%) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,75 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,59 - 7,63 (m, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 1 H), 7,27 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,18 (dd, *J*=5,05, 3,54 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,84 (t, 2 H), 1,44 (c, *J*=7,33 Hz, 2 H), 0,63 - 0,76 (m, 1 H), 0,36 - 0,44 (m, 2 H), 0,01 - 0,07 (m, 2 H)

115b) *N-((3-(2-Ciclopropiletil)-1-[4-(2-furanil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina*. Una mezcla de 1-(2-ciclopropiletil)-3-[4-(2-furanil)fenil]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (330 mg, 0,976 mmoles) y diisopropiletilamina (337 uL, 1,95 mmoles) en diclorometano (80 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (131 uL, 1,17 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (5 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (2,0 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 3,5%-ácido acético al 0,1%); el material aún impuro, re-cromatografiado (hexano-acetato de etilo) dio el compuesto del título (30 mg, 7%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (s, 1 H), 10,08 (s ancho, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,36 (d, *J*=7,33 Hz, 2 H), 7,04 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H), 6,64 (dd, *J*=3,28, 1,77 Hz, 1 H), 4,14 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 3,94 (t, 2 H), 1,50 (c, *J*=6,65 Hz, 2 H), 0,63 - 0,77 (m, 1 H), 0,36 - 0,46 (m, 2 H), -0,01 - 0,07 (m, 2 H).

**Ejemplo 116***N-[[1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina*

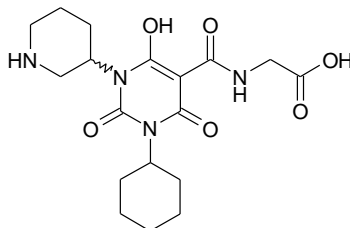
116a) *N,N*-Bis(1,1-dimetilpropil)urea. Una mezcla de carbonildiimidazol (3,0 g, 18,5 mmoles) y *t*-amilamina (4,7 mL, 40 mmoles) en dimetilformamida (25 mL) se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron hasta un sólido (2,9 g, 78%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,37 (s, 2 H), 1,55 (c, *J*=7,33 Hz, 4 H), 1,13 (s, 12 H), 0,76 (t, *J*=7,45 Hz, 6 H).

116b) 1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona. Se trató *N,N*-bis(1,1-dimetilpropil)urea (1,6 g, 8,0 mmoles) en cloroformo (60 mL) con dicloruro de malonilo (935 uL, 9,6 mmoles) y se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (hexano - acetato de etilo al 50% en hexano) dio el compuesto del título (960 mg, 44%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,49 (s, 2 H), 2,04 (c, *J*=7,41 Hz, 4 H), 1,55 (s, 12 H), 0,85 (t, *J*=7,45 Hz, 6 H).

116c) *N-[[1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina*. Se trató una mezcla de 1,3-bis(1,1-dimetilpropil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintriona (960 mg, 3,5 mmoles) y diisopropiletilamina (1,21 mL, 7,0 mmoles) en diclorometano (50 mL) con isocianatoacetato de etilo (482 uL, 4,3 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (5,0 mL). La mezcla se agitó durante 72 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), se secó y se evaporó. El residuo se almacenó a -10°C durante toda la noche, y cristalizó. El sólido se suspendió en hexano, se recogió, se lavó con hexano para dar el compuesto del título (600 mg,

46%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,71 (s ancho, 1 H), 10,12 (t,  $J=6,06$  Hz, 1 H), 4,08 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,00 - 2,10 (m, 4 H), 1,54 (s, 12 H), 0,79 (m, 6 H).

### Ejemplo 117



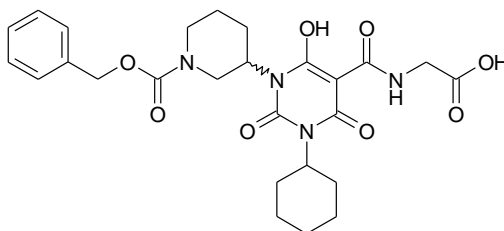
#### 5 N-([3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

117a) 3-(3-Ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. Una mezcla de hidrocloreuro de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,51 g, 5,57 mmoles), diisopropiletilamina (965  $\mu\text{L}$ , 5,57 mmoles) e isocianato de ciclohexilo (708  $\mu\text{L}$ , 5,57 mmoles) se agitaron juntos en diclorometano (60 mL) durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), la disolución se secó. Se añadió dicloruro de malonilo (650  $\mu\text{L}$ , 6,68 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2) y la disolución se secó y se evaporó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido a partir de éter dietílico (1,0 g, 42%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,24 - 7,47 (m, 5 H), 5,09 (s, 2 H), 4,35 - 4,58 (m, 2 H), 3,98 (d, 2 H), 3,68 (d,  $J=4,29$  Hz, 2 H), 3,35 - 3,60 (m, 1 H), 2,32 (c, 1 H), 2,07 - 2,21 (m, 2 H), 1,66 - 1,87 (m, 5 H), 1,53 - 1,65 (m, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,26 (c,  $J=13,05$  Hz, 2 H), 1,03 - 1,15 (m, 1 H)

117b) 3-[3-Ciclohexil-5-([2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino)carbonil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. Una mezcla de 3-(3-ciclohexil-2,4,6-trioxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,0 g, 3,5 mmoles) y diisopropiletilamina (1,2 mL, 7,0 mmoles) en cloroformo (60 mL) se trató con isocianatoacetato de etilo (450  $\mu\text{L}$ , 4,0 mmoles) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó hasta un sólido vidrioso (1,3 g, 67%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,17 (s ancho, 1 H), 7,15 - 7,51 (m, 5 H), 4,93 - 5,26 (m, 2 H), 4,50 - 4,79 (m, 2 H), 4,17 - 4,27 (m, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,51 - 3,73 (m, 1 H), 2,58 - 2,85 (m, 1 H), 2,33 - 2,48 (m, 1 H), 2,11 - 2,34 (m, 2 H), 1,68 - 1,86 (m, 4 H), 1,62 (d,  $J=11,62$  Hz, 3 H), 1,35 - 1,53 (m, 1 H), 1,24 - 1,34 (m, 2 H), 1,16 - 1,26 (m, 4 H), 1,02 - 1,18 (m, 1 H)

117c) Hidrobromuro de N-([3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Se agitó 3-[3-ciclohexil-5-([2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino)carbonil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,2 g, 2,15 mmoles) en una mezcla de ácido acético (30 mL) y ácido bromhídrico al 48% (5,0 mL) durante 40 horas - reacción incompleta. A continuación la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x5). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron, y se recristalizaron en éter dietílico - hexano para dar el compuesto del título (160 mg, 20%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,84 (s ancho, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,63 (t,  $J=12,00$  Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,66 (t,  $J=11,37$  Hz, 1 H), 3,28 (d,  $J=10,61$  Hz, 2 H), 2,77 (t,  $J=11,12$  Hz, 1 H), 2,36 (dd,  $J=12,38$ , 3,54 Hz, 1 H), 2,22 - 2,32 (m, 2 H), 1,89 (d,  $J=12,63$  Hz, 1 H), 1,69 - 1,81 (m, 4 H), 1,55 - 1,67 (m, 4 H), 1,27 (c,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,11 (c,  $J=12,97$  Hz, 1 H)

### Ejemplo 118

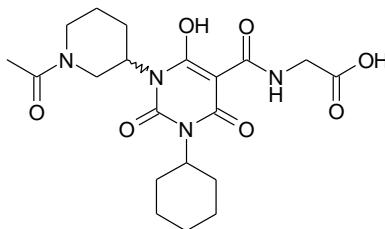


#### 35 N-([3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(1-((fenilmetil)oxi)carbonil)-3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

Se disolvió 3-[3-ciclohexil-5-([2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino)carbonil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil]-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (100 mg, 0,18 mmoles) en etanol (3,0 mL) y se trató con hidróxido sódico 6 molar (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y evaporaron hasta una espuma (80 mg, 84%). RMN de

$^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 5 H), 5,10 (s, 2 H), 4,57 - 4,69 (m, 2 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 2,73 (s, 1 H), 2,36 - 2,48 (m, 1 H), 2,25 (c,  $J=11,62$  Hz, 2 H), 1,70 - 1,82 (m, 4 H), 1,62 (d,  $J=11,37$  Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,21 - 1,33 (m, 2 H), 1,06 - 1,18 (m, 1 H)

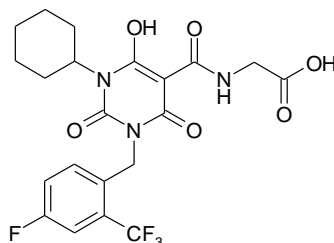
### 5 Ejemplo 119



#### N-[(1-(1-Acetil-3-piperidinil)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Se calentó una disolución de *N*-[[3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina (500 mg, 1,26 mmoles) en ácido acético (5,0 mL) y anhídrido acético (5,0 mL) a 130°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x3), se secó y se evaporó. La cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 4%-ácido acético al 0,1% en diclorometano) y recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (170 mg, 31%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 4,46 - 4,73 (m, 2 H), 4,25 - 4,46 (m, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 3,67 - 3,92 (m,  $J=4,55$  Hz, 1 H), 3,24 - 3,43 (m, 1 H), 2,94 (t,  $J=12,63$  Hz, 1 H), 2,34 - 2,48 (m, 1 H), 2,25 (m, 2 H), 1,97, 2,02 (2 x s, 3 H), 1,69 - 1,87 (m, 4 H), 1,62 (m, 3 H), 1,41 - 1,57 (m, 1 H), 1,19 - 1,37 (m, 2 H), 0,97 - 1,18 (m, 1 H)

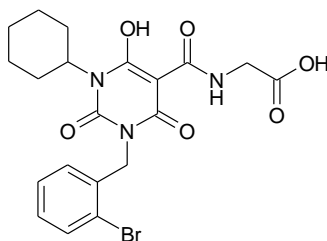
### Ejemplo 120



#### N-[(1-Ciclohexil-3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

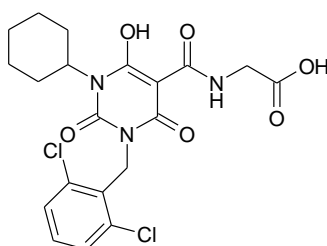
Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 4-fluoro-2-trifluorometilbencilo (455  $\mu\text{L}$ , 1,77 mmoles) en dimetilacetamida (6 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en hexano dio el compuesto del título (184 mg, 38%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,11 (s ancho, 1 H), 7,67 (dd,  $J=9,09$ , 2,78 Hz, 1 H), 7,45 (ddd,  $J=8,40$ , 2,65 Hz, 1 H), 7,29 (dd,  $J=8,59$ , 5,31 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,64 (t,  $J=12,00$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,24 (c, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H), 1,28 (c,  $J=12,72$  Hz, 2 H), 1,10 (c,  $J=12,63$  Hz, 1 H)

### Ejemplo 121

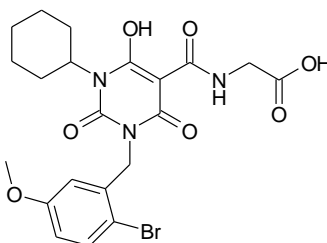


*N*-[(3-[(2-Bromofenil)metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2-bromobencilo (480 mg, 1,92 mmoles) en dimetilacetamida (6 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (150 mg, 38%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,12 (s ancho, 1 H), 7,65 (dd, *J*=7,96, 1,14 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, *J*=7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,22 (ddd, *J*=7,64, 1,64 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J*=7,58, 1,26 Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,65 (t, *J*=12,13 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,25 (c, 2 H), 1,79 (d, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,54 - 1,72 (m, 3 H), 1,28 (c, *J*=13,14 Hz, 2 H), 1,10 (c, *J*=12,38 Hz, 1 H)

**Ejemplo 122***N*-[(1-Ciclohexil-3-[(2,6-diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

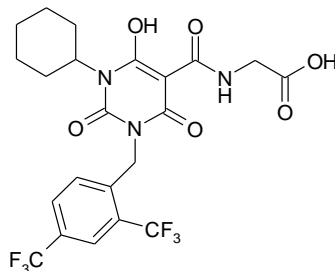
Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2,6-diclorobencilo (440 mg, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (6 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en etanol - agua dio el compuesto del título (150 mg, 32%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,07 (s ancho, 1 H), 9,98 (s ancho, 1 H), 7,43 (dd, 2 H), 7,30 (dd, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,60 (t, *J*=12,00 Hz, 1 H), 2,14 - 2,31 (m, 2 H), 1,77 (d, *J*=12,88 Hz, 2 H), 1,47 - 1,66 (m, 3 H), 1,27 (c, 2 H), 1,10 (c, 1 H)

**Ejemplo 123***N*-[(3-[(2-Bromo-5-(metiloxi)fenil)metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2-bromo-5-metoxibencilo (560 mg, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (6 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en ácido acético - agua dio el compuesto del título (150 mg, 29%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,04 (s ancho, 1 H), 10,12 (s ancho, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H), 6,84 (dd, *J*=8,84, 3,03 Hz, 1 H), 6,50 (d,

$J=2,78$  Hz, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 4,65 (t,  $J=11,75$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,25 (c, 2 H), 1,79 (d,  $J=13,14$  Hz, 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 3 H), 1,28 (c,  $J=12,72$  Hz, 2 H), 1,10 (c,  $J=12,88$  Hz, 1 H)

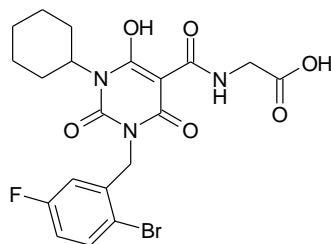
#### Ejemplo 124



#### 5 N-[(3-[(2,4-Bis(trifluorometil)fenil]metil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2,4-bis(trifluorometil)bencilo (375  $\mu$ L, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (6 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en ácido acético - agua dio el compuesto del título (180 mg, 34%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,98 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H), 7,53 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,64 (t,  $J=12,00$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H), 2,24 (c, 2 H), 1,78 (d,  $J=12,63$  Hz, 2 H), 1,52 - 1,73 (m, 3 H), 1,28 (c,  $J=13,05$  Hz, 2 H), 1,10 (c, 1 H).

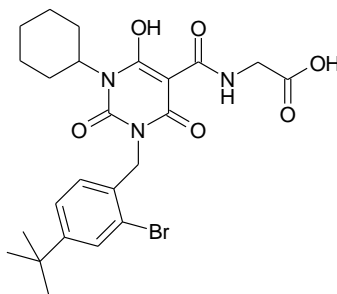
#### Ejemplo 125



#### 20 N-[(3-[(2-Bromo-5-fluorofenil)metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina

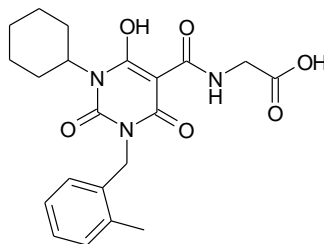
Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (750 mg, 5,35 mmoles) y bromuro de 2-bromo-5-fluorobencilo (375  $\mu$ L, 2,0 mmoles) en dimetilacetamida (6 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La recristalización en ácido acético - agua dio el compuesto del título (160 mg, 31%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,10 (s ancho, 1 H), 10,10 (s ancho, 1 H), 7,69 (dd,  $J=8,59, 5,31$  Hz, 1 H), 7,11 (ddd,  $J=8,53, 3,16$  Hz, 1 H), 7,05 (dd,  $J=9,60, 2,78$  Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,63 (t,  $J=12,38$  Hz, 1 H), 4,13 (d,  $J=5,81$  Hz, 2 H), 2,24 (c, 2 H), 1,79 (d,  $J=13,14$  Hz, 2 H), 1,52 - 1,74 (m,  $J=27,54, 11,62$  Hz, 3 H), 1,28 (c,  $J=12,88$  Hz, 2 H), 1,10 (c,  $J=12,97$  Hz, 1 H).

35

**Ejemplo 126:**

*N*-[(3-([2-Bromo-4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)metil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

- 5 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y 2-bromo-1-(bromometil)-4-(1,1-dimetiletil)bencono (612 mg, 2,0 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (1,0 mL) e hidróxido sódico 6 molar (1,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La HPLC preparativa (50-90% de acetonitrilo - agua - TFA al 0,1%) dio el compuesto del título (40 mg, 7,5%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,17 (s ancho, 1 H), 10,14 (s ancho, 1 H), 7,59 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J*=8,08, 1,52 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,65 (t, *J*=11,75 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 2,25 (c, *J*=11,54 Hz, 2 H), 1,79 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H), 1,20 - 1,38 (m, 11 H), 1,11 (c, 1 H)

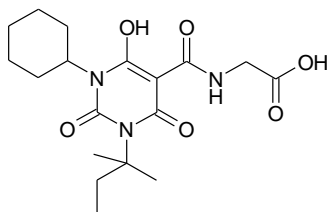
**Ejemplo 127**

*N*-[(1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[(2-metilfenil)metil]metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina

- 20 Una mezcla de *N*-[(1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicinato de etilo (340 mg, 1,0 mmoles), carbonato potásico *pulv.* (740 mg, 5,35 mmoles) y 2-metilbencono (268 uL, 2,0 mmoles) en dimetilformamida (5 mL) se agitó vigorosamente a 100°C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10-50% de acetato de etilo en hexano), las fracciones requeridas se evaporaron, se disolvieron en etanol (5 mL) y se añadió disolución de hidróxido sódico 1 molar (3,0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche, se aciduló y se extrajo con acetato de etilo (x2), los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar, se secaron y se evaporaron. La HPLC preparativa (20-90% de acetonitrilo - agua - TFA al 0,1%) dio el compuesto del título (12 mg, 3,0%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s ancho, 1 H), 10,15 (s ancho, 1 H), 7,00 - 7,29 (m, 3 H), 6,89 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,65 (t, *J*=12,25 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J*=5,56 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,26 (c, 2 H), 1,78 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H), 1,51 - 1,72 (m, 3 H), 1,28 (c, 2 H), 1,10 (c, 1 H).



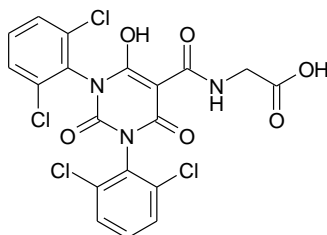
## Ejemplo 128

N-([1-Ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

5 128b) 1-Ciclohexil-3-(1,1-ciclopropiletil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Se agitó una mezcla de *t*-amilamina (1,18 mL, 10 mmoles) e isocianato de ciclohexilo (1,28 mL, 10 mmoles) en cloroformo (50 mL) durante toda la noche. Se añadió dicloruro de malonilo (1,16 mL, 12 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó y se cromatografió por el procedimiento instantáneo (10-50% de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título (1,9 g, 68%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,54 (tt, *J*=12,25, 3,66 Hz, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 2,23 (ddd, *J*=24,88, 12,51, 3,54 Hz, 2 H), 2,06 (c, *J*=7,58 Hz, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 2 H), 1,52 - 1,72 (m, 9 H), 1,35 (ct, *J*=13,09, 3,28, 3,16 Hz, 2 H), 1,22 (ct, *J*=12,87, 12,66, 3,28 Hz, 1 H), 0,83 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H)

10 128b) N-([1-Ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Una mezcla de 1-ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (1,9 g, 6,8 mmoles), diisopropiletilamina (2,35 mL, 13,6 mmoles) y isocianatoacetato de etilo (915 uL, 8,16 mmoles) en diclorometano (60 mL) se agitó durante 72 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2) y se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (10 mL), se trató con hidróxido sódico 6 molar (5 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó en una pequeña cantidad de ácido acético para dar el compuesto del título (960 mg, 37%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,06 (s ancho, 1 H), 10,09 (s ancho, 1 H), 4,54 (t, *J*=11,12 Hz, 1 H), 4,10 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,22 (cd, 1 H), 2,06 (c, *J*=7,33 Hz, 2 H), 1,78 (d, *J*=12,38 Hz, 2 H), 1,46 - 1,69 (m, 9 H), 1,28 (c, *J*=13,05 Hz, 2 H), 1,11 (c, *J*=12,88 Hz, 1 H), 0,77 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H)

## Ejemplo 129

N-([1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina

25 129a) *N,N*-Bis(2,6-diclorofenil)urea. Se calentaron juntos 2,6-dicloroanilina (3,47 g, 21,4 mmoles) y carbonildiimidazol (3,24 g, 20 mmoles) en dimetilformamida (75 mL) durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 molar, lo que produjo un sólido. El sólido se recogió, se lavó con acetato de etilo, hexano y se secó para dar el compuesto del título (940 mg, 27%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,44 (s, 2 H), 7,52 (d, *J*=8,08 Hz, 4 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H)

30 129b) 1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona. Una mezcla de *N,N*-bis(2,6-diclorofenil)urea (850 mg, 2,43 mmoles) y dicloruro de malonilo (240 uL, 2,47 mmoles) en cloroformo (500 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió otra alícuota de dicloruro de malonilo (240 uL, 2,47 mmoles) y se continuó calentando durante 2 horas más. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a metanol al 2% en diclorometano) para dar el compuesto del título (200 mg, 20%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,66 (d, *J*=8,08 Hz, 4 H), 7,53 (t, *J*=8,08 Hz, 2 H), 4,93 (s ancho, 2 H)

35 129c) N-([1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil)glicina. Se agitó una mezcla de 1,3-bis(2,6-diclorofenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (200 mg, 0,478 mmoles), diisopropiletilamina (210 uL, 0,96 mmoles) e isocianatoacetato de etilo (126 uL, 0,574 mmoles) en diclorometano (50 mL) durante toda la noche. La reacción era muy lenta, por lo tanto se añadieron diisopropiletilamina (1,0 mL, 3,4 mmoles) e isocianatoacetato de etilo (500 uL, 2,6 mmoles) adicionales y la mezcla se calentó por lotes (3 x 20 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante 20 minutos. Las mezclas de reacción combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 molar (x2)

y se evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (5 mL), se trató con hidróxido sódico 6 molar (5 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (x2), se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó en una pequeña cantidad de ácido acético para dar el compuesto del título (138 mg, 55%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,25 (s ancho, 1 H), 10,11 (t,  $J=5,68$  Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 4 H), 7,59 (dd,  $J=8,84, 7,58$  Hz, 2 H), 4,18 (d,  $J=5,56$  Hz, 2 H).

#### Antecedentes Biológicos:

Las siguientes referencias proporcionan información sobre las enzimas diana, HIF proil hidroxilasas, y procedimientos y materiales para medir la inhibición de las mismas por moléculas pequeñas.

10 M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Günzler, K. I. Kivirikko, y J. Myllyharju "Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor" *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*, 30772-30780.

C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh, P. H. Maxwell "The prolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor  $\alpha$ " *Advan. Enzyme Regul.*, **2004**, *44*, 75-92

15 M. S. Wiesener, J. S. Jürgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Hörstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell, y K.-U. Eckardt "Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 $\alpha$  in distinct cell populations of different organs" *FASEB J.*, **2003**, *17*, 271-273.

S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V. Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stephenson "Use of hypoxia-inducible factor  $\alpha$   $\square$  (HIF $\alpha$ ) stabilizers for enhancing erythropoiesis" *PCT Int. Appl.* (**2004**), WO 2004108121 A1

20 C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Fr $\alpha$  ei, M. Wiesener, y K.-U. Eckardt "Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  and HIF-2 (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2 $\square$  target gene in Hep3B and Kelly cells" *FASEB J.*, **2004**, *18*, 1462-1464.

Para la expresión de EGLN3 véase:

R. K. Bruick y S. L. McKnight "A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF" *Science*, **2001**, *294*, 1337-1340.

25 Para la expresión de HIF2 $\alpha$ -CDD véase:

a) P. Jaakkola, D. R. Mole, Y.-M. Tian, M. I. Wilson, J. Gielbert, S. J. Gaskell, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit, M. Mukherji, C. J. Schofield, P. H. Maxwell, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe "Targeting of HIF- $\square$  to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O $_2$ -Regulated Prolyl Hydroxylation" *Science*, **2001**, *292*, 468-472.

30 b) M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W. G. Kaelin Jr. "HIF $\alpha$  Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O $_2$  Sensing" *Science*, **2001**, *292*, 464-468.

Para la expresión de VHL, elongina b y elongina c véase:

35 A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y. T. Chen, W. H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner "The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 2156-2161.

#### Ensayo(s) biológico(s)

##### Ensayo de EGLN3

##### Materiales:

40 Se expresó His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttB1EGLN3(1-239)) en *E. Coli* y se purificó en una columna de afinidad de amilasa. Se expresaron biotina-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213), 6HisSumoElonginB(1-118) y 6HisSumoElonginC(1-112)] y His-GB1-HIF2 $\alpha$ -CDD (6HisGB1tevHIF2A(467-572)) en *E. Coli*.

##### Procedimiento:

45 Para determinar la inhibición de EGLN3 se usaron HIF2 $\square$  CDD marcado con Cy5 y un complejo VBC marcado con biotina. La hidroxilación por EGLN3 del sustrato Cy5CDD tiene como resultado su reconocimiento por biotina-VBC. La adición de un quelato de Europio/estreptavidina (Eu/SA) tiene como resultado el acercamiento de Eu a Cy5 en el producto, permitiendo la detección por transferencia de energía. La lectura final es una relación entre la emisión de Cy5 y Eu (Relación LANCE), ya que este parámetro normalizado tiene significativamente menos variación que la emisión de Cy5 sola.

Después, se introdujeron 50 nl de inhibidores en DMSO (o controles de DMSO) en una placa Corning NBS de bajo volumen de 384 pocillos, seguido de la adición de 2,5 µl de enzima [50 ml de tampón (HEPES 50 mM/KCl 50 mM) + 1 ml de una solución de BSA a 10 mg/ml en tampón + 6,25 µl de una solución de FeCl<sub>2</sub> a 10 mg/ml en agua + 100 µl de una solución 200 mM de ácido ascórbico en agua + 15,63 µl de EGLN3] o control [50 ml de tampón + 1 ml de una solución de BSA a 10 mg/ml en tampón + 6,25 µl de una solución de FeCl<sub>2</sub> a 10 mg/ml en agua + 100 µl de una solución 200 mM de ácido ascórbico en agua]. Después de una incubación de 3 minutos, se añadieron 2,5 µl de sustrato [50 ml de tampón + 68,6 µl de biotina-VBC + 70,4 µl de Eu (una solución madre a 710 µg/ml) + 91,6 µl de Cy5CDD + 50 µl de una solución 20 mM de ácido 2-oxoglutarico en agua + CHAPS 0,3 mM] y la mezcla se incubó durante 30 minutos. La placa se introdujo en un PerkinElmer Viewlux para obtener imágenes. Para los experimentos de dosis-respuesta, los datos normalizados se ajustaron por ABASE/XC50 usando la ecuación  $y = a + (b - a)/(1 + (10^x/10^c)^d)$ , donde a es el porcentaje mínimo de actividad, b es el porcentaje máximo de actividad, c es el valor de pCI<sub>50</sub> y d es la pendiente de Hill.

Todos los compuestos de ejemplo en la presente memoria (Ejemplos 1 a 129) han demostrado actividad inhibidora de EGLN3 *in vitro* en este ensayo y tienen CI<sub>50</sub> en el intervalo de 0,8 nanomolar a 20 micromolar. Este intervalo representa los datos acumulados a lo largo del tiempo de la presentación de esta solicitud. Los ensayos posteriores pueden mostrar variaciones en los datos de CI<sub>50</sub> debidas a variaciones en los reactivos, en las condiciones y en el procedimiento o procedimientos usados con respecto a los indicados anteriormente en la presente memoria. Por tanto, estos valores deben verse como ilustrativos en lugar de cómo absolutos.

#### **Medición de la proteína Epo producida por la línea celular Hep3B usando el procedimiento ELISA.**

Se siembran células Hep3B obtenidas de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) a  $2 \times 10^4$  células/pocillo en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) + FBS al 10% en placas de 96 pocillos. Las células se incuban a 37 grados centígrados/5% de CO<sub>2</sub>/90% de humedad (condiciones de incubación de cultivo celular estándar). Después de dejar que las células se adhieran durante una noche, se retira el medio y se reemplaza por DMEM sin suero que contiene compuesto de ensayo o control negativo con DMSO. Después de 48 horas de incubación, se recoge el medio de cultivo celular y se ensaya por ELISA para cuantificar la proteína Epo.

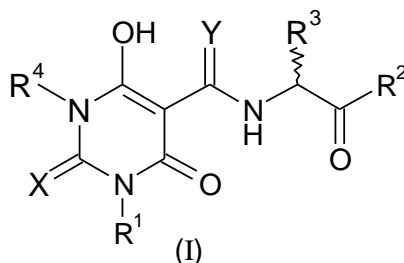
De los compuestos de ejemplo analizados hasta la fecha, todos excepto los Ejemplos 8, 9, 31, 35, 39, 88, 91, 93, y 94, han demostrado EC<sub>50</sub> en el ensayo ELISA de Hep3B en el intervalo de 0,4 micromolar a 100 micromolar utilizando los reactivos y en las condiciones resumidas en la presente memoria más arriba. Los Ejemplos 8, 9, 31, 35, 39, 88, 91, 93, y 94, han demostrado EC<sub>50</sub> en el ensayo ELISA de Hep3B mayores de 100 micromolar, la máxima concentración ensayada. Este intervalo representa los datos acumulados a lo largo del tiempo de la presentación de la presente solicitud. Los ensayos posteriores pueden mostrar variaciones en los datos de CE<sub>50</sub> debidas a variaciones en los reactivos, las condiciones y el procedimiento o los procedimientos usados con respecto a los indicados anteriormente en la presente memoria. Por tanto, estos valores deben verse como ilustrativos en lugar de cómo absolutos.

Se cree que dichos compuestos son útiles en terapia como se ha definido anteriormente y que no tienen efectos inaceptables o indeseados cuando se usan de acuerdo con un régimen terapéutico permitido.

Los ejemplos y el ensayo anterior se han presentado para ilustrar la invención, no para limitarla. Lo que se reserva a los inventores se determinará haciendo referencia las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



5

en la que:

10  $R^1$  y  $R^4$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  $-NR^5R^6$ , alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , cicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ , cicloalqueno $C_5-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , arilo, aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo y heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ;

$R^2$  es  $-NR^7R^8$  o  $-OR^9$ ;

$R^3$  es H o alquilo $C_1-C_4$ ;

15 en la que  $R^5$  y  $R^6$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , cicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquil $C_3-C_8$ -alquilo $C_1-C_{10}$ , arilo, aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo, heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ,  $-C(O)$ alquil $C_1-C_4$ ,  $-C(O)$ cicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-C(O)$ heterocicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-C(O)$ aril,  $-C(O)$ heteroaril y  $-S(O)_2$ alquil $C_1-C_4$ , o, cuando  $R^5$  y  $R^6$  están unidos al mismo nitrógeno,  $R^5$  y  $R^6$  tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado de 5 o 6 o 7 miembros que opcionalmente contienen otro heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre,

20  $R^7$  y  $R^8$  cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , arilo y heteroarilo, y

25  $R^9$  es H o un catión, o alquilo $C_1-C_{10}$  que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-$ cicloalquilo $C_3-C_6$ , heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

X es O o S; e

Y es O o S;

30 en la que cualquier carbono o heteroátomo de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  está sin sustituir o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $C_1-C_6$ , haloalquilo $C_1-C_6$ , halógeno,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^5R^6$ , oxo, ciano, nitro,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)R^{10}$ ,  $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)SO_2R^{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_6$ , heterocicloalquilo $C_3-C_6$ , arilo, alquil $C_1-C_6$ -arilo, heteroarilo y alquil $C_1-C_6$ -heteroarilo, en los que  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido más arriba y  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_1-C_{10}$ , alqueno $C_2-C_{10}$ , alquino $C_2-C_{10}$ ,  $-C(O)$ alquil $C_1-C_4$ ,  $-C(O)$ aril,  $-C(O)$ heteroaril,  $-C(O)$ cicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-C(O)$ heterocicloalquil $C_3-C_6$ ,  $-S(O)_2$ alquil $C_1-C_4$ , cicloalquilo $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo $C_3-C_8$ , arilo $C_6-C_{14}$ , aril-alquilo $C_1-C_{10}$ , heteroarilo y heteroaril-alquilo $C_1-C_{10}$ ;

y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

X es O;

40 Y es O;

R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

5 R<sup>2</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o -OR<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> es H o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y heteroarilo, y

10 R<sup>9</sup> es H o un catión, o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

15 en la que cualquier carbono o heteroátomo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> está sin sustituir o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, heteroarilo y alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, en los que R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 y R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)aril, -C(O)heteroaril, -C(O)cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, ariloC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

20

y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

X es O;

Y es O;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es -OR<sup>9</sup>;

30 R<sup>3</sup> es H o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>9</sup> es H o un catión, o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que está sin sustituir o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

35 en la que cualquier carbono o heteroátomo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup> está sin sustituir o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, heteroarilo y alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, en los que R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 y R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)aril, -C(O)heteroaril, -C(O)cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, ariloC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

40

y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

45 X es O;

Y es O;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquenoC<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

50

R<sup>2</sup> es -OR<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>9</sup> es H o un catión;

5 en la que cualquier carbono o heteroátomo de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> está sin sustituir o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, oxo, ciano, nitro, -C(O)R<sup>10</sup>, -C(O)OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, heteroarilo y alquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, en los que R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 y R<sup>10</sup> se selecciona de hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -C(O)alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)aril, -C(O)heteroaril, -C(O)cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)heterocicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ariloC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, aril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo y heteroaril-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

- 15 N-{{1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-{{2,4-bis(metiloxi)fenil}metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-3-(fenilmetil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-{{3-(trifluorometil)fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 20 N-{{6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{6-hidroxi-2,4-dioxo-1-fenil-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina; y  
 N-{{1-(1,1-dimetiletil)-3-{{4-(1,1-dimetiletil)fenil}metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

- N-{{6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{6-Hidroxi-1-(2-nitrofenil)-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-{{3-Cianofenil}metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 30 N-{{6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-{{4-(trifluorometil)fenil}metil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-{{3,4-Diclorofenil}metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{6-Hidroxi-1-{{3-(metiloxi)fenil}metil}-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-{{2,6-Diclorofenil}metil}-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 35 N-{{6-Hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-Ciclohexil-3-(2-ciclopropiletil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-Hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-Etil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 40 N-{{6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;  
 N-{{1-Butil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}carbonil}glicina;

- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-feniletil)-3-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-1-(1-metiletel)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 5 *N*-[[1-ciclohexil-3-[[4-(1,1-dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis(1-metiletel)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[(2-Bromofenil)metil]-1-(1,1-dimetiletel)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 10 *N*-[[1-(2,6-Diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-(2,4-diclorofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-(2-Bromofenil)-3-[[4-(1,1-dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 15 *N*-[[1-(2-Bifenilil)-3-[[4-(1,1-dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-3-(fenilmetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 20 *N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[3-(4-morfolinil)propil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[[4-(1,1-Dimetiletel)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 25 *N*-[[1-Ciclohexil-3-[(2-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[(2-clorofenil)metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-[(2,4-dimetilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 30 *N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[[4-(1-metiletel)fenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-[(2-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 35 *N*-[[1-Ciclohexil-3-[(4-etilfenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-(2-ciclohexiletel)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-[[3,5-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 40 *N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[(4-metilfenil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-(4-Bifenililmetil)-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

- N*-[[3-[[4-(1,3-Benzoxazol-2-il)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-{(3-[2-(4-Bifenilil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[[1,3-Bis[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 5 *N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(4-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-{(1-Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetiletil)ciclohexil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-{(1-Ciclohexil-3-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- 10 *N*-[[1-Ciclohexil-3-(ciclohexilmetil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-Cicloheptil-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-{(1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-Biciclo[2,2,1]hept-2-il]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- 15 *N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(3-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-Ciclohexil-1-ciclopropil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclobutil-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-Ciclohexil-1-ciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 20 *N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis[[2-(metiloxi)fenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-{(1,3-Bis[[2-clorofenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil]glicina;
- N*-[[1,3-Dihexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(2-naftalenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 25 *N*-[[1-Ciclohexil-3-hexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1,3-Dicicloheptil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1,3-Diciclopentil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-(2,3-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 30 **Ácido** 4-[5-[[carboximetil]amino]carbonil]-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-(4-etilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- Ácido** *cis*-4-[3-ciclohexil-5-[[2-(etiloxi)-2-oxoetil]amino]carbonil]-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-(1-metilciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 35 **Ácido** 3-[5-[[carboximetil]amino]carbonil]-3-ciclohexil-4-hidroxi-2,6-dioxo-3,6-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]ciclohexanocarboxílico;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-{2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;



- N*-((1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-3-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 5 *N*-((1-Ciclohexil-3-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-((3-[2-(4-Cianofenil)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-((3-[2-(1-Benzofuran-2-il)-2-oxoetil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- 10 *N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-1-(1-naftalenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[3-Ciclohexil-1-(4,4-dimetilciclohexil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-3-[(2,3-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[[1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonotioil]glicinato de etilo;
- N*-[[1,3-Diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonotioil]glicina;
- 15 **Ácido** 6-[5-[[[(carboximetil)amino]carbonil]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]hexanoico];
- Ácido** 6-[5-[[[(carboximetil)amino]carbonotioil]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2*H*)-pirimidinil]hexanoico];
- N*-((1-Ciclohexil-3-[(3,4-diclorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- 20 *N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-((3-Ciclohexil-6-hidroxi-1-[*trans*-4-(metiloxi)ciclohexil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-((1-[1,1'-Bi(ciclohexil)-4-il]-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,3-bis(1-propilbutil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 25 *N*-((3-(2-Ciclopropiletel)-6-hidroxi-1-[3-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-((1-Ciclohexil-3-[(3,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-((3-(2-Ciclopropiletel)-6-hidroxi-1-[4-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[[3-(2-Ciclopropiletel)-6-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 30 *N*-((3-(2-Ciclopropiletel)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- N*-[[1,3-Bis(1-etilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- 35 *N*-[[1,3-Dibutil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[1,3-Bis(2-ciclopropiletel)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-[[6-Hidroxi-1,3-bis(2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;
- N*-((3-(2-Ciclopropiletel)-6-hidroxi-1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;
- 40 *N*-((3-(2-Ciclopropiletel)-6-hidroxi-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)carbonil)glicina;

*N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(4-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[3-(2-Ciclopropiletíl)-1-[4-(2-furanil)fenil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[1,3-Bis(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

5 *N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[3-Ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[1-(1-Acetil-3-piperidinil)-3-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

10 *N*-[[1-Ciclohexil-3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[3-[[2-Bromofenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[1-Ciclohexil-3-[[2,6-diclorofenil]metil]-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[3-[[2-Bromo-5-(metiloxi)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

15 *N*-[[3-[[2,4-Bis(trifluorometil)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[3-[[2-Bromo-5-fluorofenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

20 *N*-[[3-[[2-Bromo-4-(1,1-dimetiletíl)fenil]metil]-1-ciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

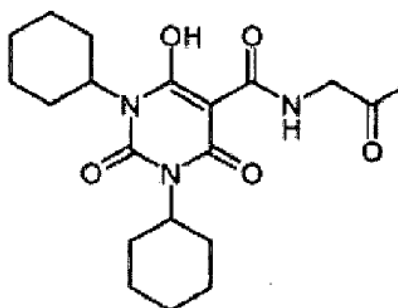
*N*-[[1-Ciclohexil-6-hidroxi-3-[[2-metilfenil]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

*N*-[[1-Ciclohexil-3-(1,1-dimetilpropil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina; y

*N*-[[1,3-Bis(2,6-diclorofenil)-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina;

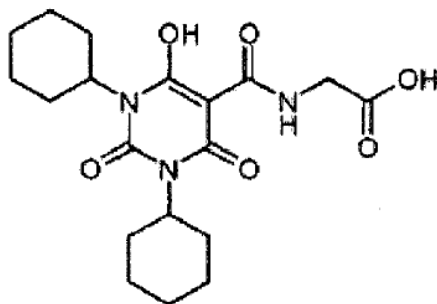
y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. *N*-[[1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. *N*-[[1,3-diciclohexil-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]carbonil]glicina de fórmula



9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquier reivindicación precedente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 10. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia humana.
11. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la anemia.
- 10 12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la anemia.
13. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la isquemia.
- 15 14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la isquemia.
15. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio.
- 20 16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del infarto de miocardio.
17. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12 o el uso acuerdo con la reivindicación 11, en el que la anemia está asociada con quimioterapia de cáncer.
- 25 18. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12 o el uso acuerdo con la reivindicación 11, en el que la anemia está asociada con enfermedad renal.